

Alkaloide aus *Kopsia dasyrachis* Ridl.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung
der Philosophischen Doktorwürde

vorgelegt der
Philosophischen Fakultät II
der Universität Zürich

von
KATHARINA HOMBERGER
von Egg und Birmensdorf ZH

Begutachtet von Herrn Prof. Dr. M. Hesse

1903

Zürich 1982
Zentralstelle der Studentenschaft

Alkaloide aus *Kopsia dasyrachis* Ridl.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung
der Philosophischen Doktorwürde

vorgelegt der
Philosophischen Fakultät II
der Universität Zürich

von
KATHARINA HOMBERGER
von Egg und Birmensdorf ZH

Begutachtet von Herrn Prof. Dr. M. Hesse

Zürich 1982
Zentralstelle der Studentenschaft



Herrn Prof. Dr. Manfred Hesse danke ich für sein stetes
Interesse und seine Unterstützung, welche er der vor-
liegenden Arbeit entgegengebracht hat.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Theoretischer Teil	7
1. Zusammenfassung	
2. Strukturaufklärung von Kopsidasin-N-oxid, Kopsidasin und Kopsidasinin	9
3. Zur Strukturaufklärung von Kopsirachin	20
3.1. Kopsirachin und einfache Derivate	
3.2. Oxydative Spaltung mit Kaliumpermanganat	24
3.3. Analyse der ^1H -NMR.-Spektren	25
3.4. Analyse der ^{13}C -NMR.-Spektren	29
3.5. Massenspektren	32
3.6. Biogenetische Aspekte	36
3.7. Ausblick	39
B. Experimenteller Teil	41
C. Literaturverzeichnis	65

A. Theoretischer Teil

1. Zusammenfassung

Kopsia dasyrachis Ridl. ist eine auf Nordborneo beheimatete Apocynaceae (Unterfamilie Plumerioideae, Tribus Rauvolfieae), die bisher chemisch nicht untersucht wurde. Einige Alkaloide aus anderen *Kopsia*-Arten sind strukturell geklärt [1-6], es handelt sich dabei ausschliesslich um Indolalkaloide, die dem Plumeran-Typ [7] zugerechnet werden.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Isolierung und Strukturaufklärung von drei neuartigen Indolalkaloiden aus *K. dasyrachis*, Kopsidasin-N-oxid (1), Kopsidasin (2) und Kopsidasinin (3). Durch Reduktion mit SO_2 konnte 1 in 2 überführt werden; Behandlung von 2 mit m-Chlorperbenzoesäure ergab 1.

Die Strukturableitung und Bestimmung der relativen Konfiguration von 1 bzw. 2 beruht hauptsächlich auf der Korrelation des Abbauproduktes 8 mit dem bekannten Ringgerüst von Pleiocarpin (9) (Schema 1).

Die Struktur von 3 konnte über sein Hofmann-Abbau-Produkt 13, welches identisch mit dem Produkt aus der Umsetzung von 2 mit CH_3I ist, abgeleitet werden (Schema 3).

Für die Struktur des Hauptalkaloides aus *K. dasyrachis*, Kopsirachin, wird die Arbeitshypothese 15 vorgeschlagen und diskutiert.

Der Catechin-Teil kann als ziemlich gesichert betrachtet werden. Sein Vorhandensein stützt sich hauptsächlich auf die ^1H -NMR.- und ^{13}C -NMR.-Daten von Kopsirachin und den Derivaten 16 und 18 und dem Vergleich mit den entsprechenden Daten von Catechin (21). Durch oxydative Spaltung von 16 mit KMnO_4 wurde Veratrumsäure (19) gebildet (Schema 5).

Hinweise auf die Skytanthin-Teile geben die ^1H -NMR.-, ^{13}C -NMR.- und MS.-Daten von Kopsirachin und den Derivaten 16 und 18. Ein endgültiger Beweis für die Struktur von Kopsirachin könnte durch eine Spaltung in die drei Bausteine erbracht werden.

Kopsirachin, mit der vorgeschlagenen Struktur 15, wäre der erste Vertreter eines neuartigen, interessanten Strukturtyps. Wurde doch bisher angenommen, Pflanzenteile mit alkaloidischen Inhaltsstoffen enthielten keine Catechine.

Kopsia dasyrachis Ridl. wäre die erste Pflanze, die sowohl Indolalkaloide als auch ein Monoterpenalkaloid-Derivat enthält.

2. Strukturaufklärung von Kosidasin-N-oxid, Kopsidasin und Kosidasinin [8]

Kopsidasin-N-oxid (1, $C_{24}H_{28}N_2O_7$, $M = 456$, Smp. 196-198°) besitzt einen 6-Methoxy-N-methoxycarbonyl-2,3-dihydro-indol-Chromophor [Die UV.-Spektren von 1, Kopsidasin (2) und Kopsidasinin (3) sind untereinander gleich und stimmen mit demjenigen von 6-Methoxy-N-methoxycarbonyl-4a-methyl-1,2,3,4,4a,9a-hexahydrocarbazol überein, vgl. exper. Teil.]. Durch spektroskopische Untersuchungen wurden ausser den am Chromophor haftenden funktionellen Gruppen ein α,β -ungesättigter Methylester und ein N-Oxid nachgewiesen.

Durch Reduktion von 1 mit SO_2 wurde in quantitativer Ausbeute Kopsidasin (2, $M = 440$) gebildet. Dabei werden im ^{13}C -NMR.-Spektrum ($CDCl_3$, 50,3 MHz) Verschiebungen für die beiden dem Stickstoff benachbarten Methylen-gruppen C(3) und C(5) [in 1 t bei 59,1 ppm bzw. 61,3 ppm und in 2 t bei 43,5 ppm bzw. 47,3 ppm] beobachtet, vgl. Tabelle 1. Durch Behandlung von 2 mit m-Chlorperbenzoesäure in $CHCl_3$ wird 1 zurückgebildet.

Während 1 bei der Chromatographie und anderen Reinigungsoperationen stabil ist, wird das Alkaloid 2 teilweise

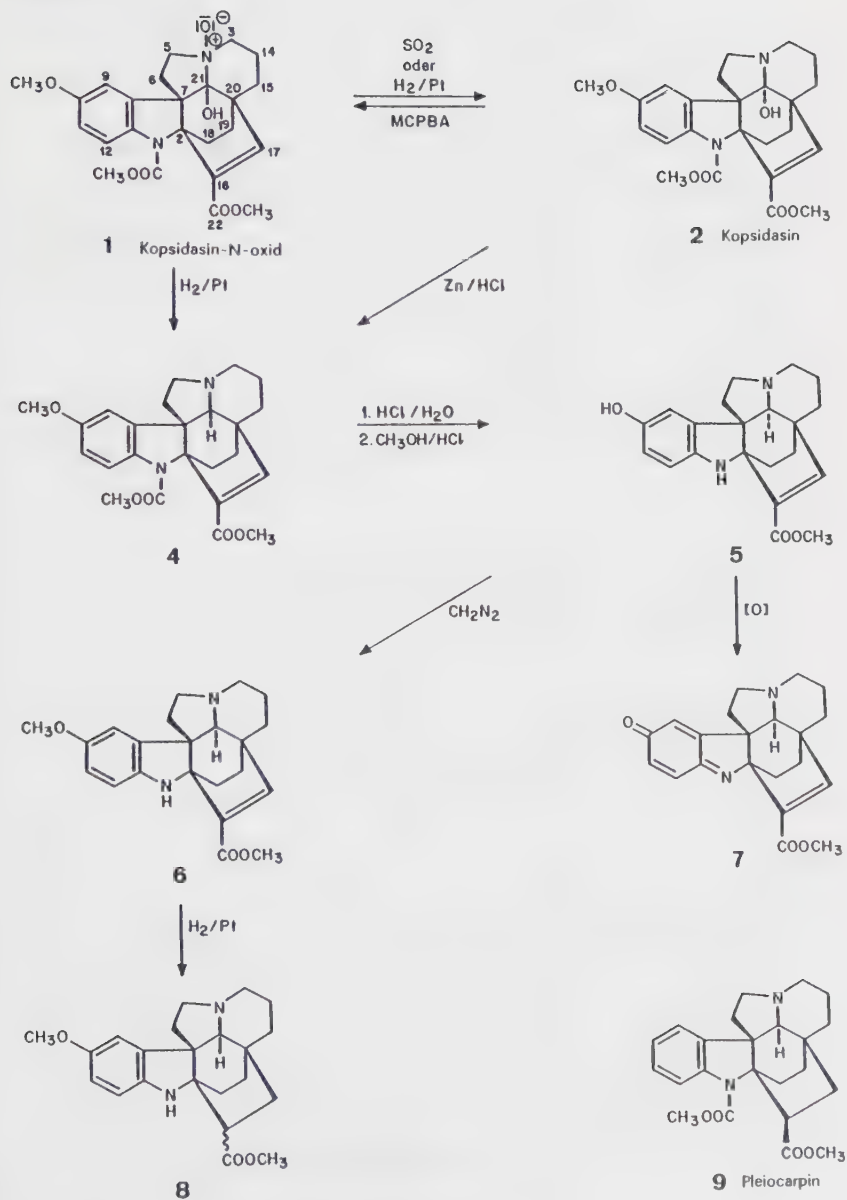
adsorbiert bzw. verändert¹⁾. Die Strukturableitung der Alkaloide Kopsidasin (2) und Kopsidasin-N-oxid (1) wurde deshalb hauptsächlich mit 1 durchgeführt.

Die N-Oxid-carbinolamin-Teilstruktur konnte durch katalytische Hydrierung mit H_2/Pt in ein tertiäres Amin überführt werden: 4 ($M = 424$), vgl. Schema 1. Bei dieser Reaktion bleibt der α, β -ungesättigte Carbonsäureester unangetastet. Während in 1 bedingt durch das Sauerstoffatom der N-Oxid-Gruppe das H-C(9) im 1H -NMR.-Spektrum ($CDCl_3$, 200 MHz) bei 7,45 ppm (d, $J = 2,5$ Hz) auftritt, wird es in 4 im zu erwartenden Absorptionsbereich (6,94 ppm, s mit Feinstruktur) gefunden. Verbindung 4 wurde auch durch Reduktion von 2 mit Zn/HCl gebildet.

Zur Korrelation des Ringgerüstes von 1 bzw. 2 mit demjenigen bekannter Alkaloide, z.B. Pleiocarpin (9), musste die C,C-Doppelbindung reduziert werden. Offensichtlich wirkte bei der katalytischen Hydrierung die Urethan-Gruppe hinderlich. Deshalb wurde 4 mit wässriger Salzsäure hydrolysiert, die dabei gleichzeitig gespaltenen

1) In Gegenwart von Alkoholen reagiert die Carbinolamin-Teilstruktur von 2 zu Aminoacetalen, massenspektrometrischer Nachweis.

Schema 1



Ester- und Methoxygruppen wurden anschliessend mit methanolischer Salzsäure verestert (5, $M = 352$)²⁾ bzw. mit Diazomethan veräthert (6, $M = 366$).

Die Transformation von 1 bzw. 2 zu 6 lässt sich ausser an der Veränderung des Moleküllions auch UV.- und NMR.-spektroskopisch verfolgen: Das längstwellige Maximum im UV.-Spektrum (Aethanol) von 1 bei 298 nm ($\log \epsilon = 3,50$) liegt in 6 bei 309 nm ($\log \epsilon = 3,50$) und letzteres ist damit nahezu identisch mit dem Spektrum der Modellsubstanz 6-Methoxy-4a-methyl-1,2,3,4,4a,9a-hexahydro-carbazol.

Abgesehen von der Anzahl der O-Methylprotonen [2 s bei ca. 3,79 ppm in 1, 2 und 4 9 H bzw. 6 6 H] wird im ¹H-NMR.-Spektrum eine markante Veränderung für H-C(12) [in 1, 2 und 4 br. d bei ca. 7,8 ppm, in 6 d bei 6,68 ppm] gefunden³⁾. Ferner wird in 4 und 6 ein neues Signal (3,34 ppm, s) registriert, welches H-C(21) zu-

2) Verbindung 5 bildet leicht in Gegenwart von Luft-sauerstoff das zitronengelbe p-Aminochinon-Derivat 7 ($M = 350$).

3) Bezüglich des breiten Signals von H-C(12) in den ¹H-NMR.-Spektren von 1, 2 und 4 siehe auch die Spektrenanalyse des Indolalkaloides Fruticosin [3].

Tabelle 1. ^{13}C -NMR.-Daten von Kopsidasin-N-oxid (1), Kopsidasin (2), Kopsidasinin (3) und Pleiocarpin (9) in CDCl_3 bei 25,2 MHz (*) und 50,3 MHz.

	<u>1</u>			<u>2</u>		<u>9</u>		<u>3</u> (*)
	-60°	20°	40°	20°	-40°	20°		5°
C(2)	70,7 70,6	71,2 s	71,2	71,2 s	68,6	68,7 s	70,1 69,9	s
C(3)	58,7 58,6	59,1 t ^{a)}	61,2	43,5 t ^{a)}	47,2	47,3 t ^{a)}	44,4 t ^{a)}	
C(5)	60,7	61,3 t ^{a)}	59,0	47,3 t ^{a)}	50,2	50,1 t ^{a)}	54,3 t ^{a)}	
C(6)	35,2	35,6 t ^{b)}	35,6	36,9 t ^{b)}	36,9	37,4 t ^{b)}	33,9 t ^{b)}	
C(7)	60,3 59,5	s fehlt	fehlt	fehlt	57,2 56,8	57,1 s	62,0 61,5	s
C(8)	135,1 134,1	134,4 s ^{c)}	134,4	fehlt	139,9 139,8	139,8 s ^{c)}	132,7 132,4	s ^{c)}
C(9)	115,5 115,2	115,5 d ^{d)}	115,4	116,2 d ^{c)}	121,7 121,3	121,3 d ^{d)}	116,2 116,1	d ^{d)}
C(10)	154,0 152,8	s fehlt	fehlt	fehlt	122,9	122,8 d ^{d)}	153,8 152,8	s
C(11)	113,8 113,7	114,0 d ^{d)}	113,8	112,9 d ^{c)}	127,0 126,8	126,8 d	113,8 113,7	d ^{d)}
C(12)	109,9	111,0 d ^{d)}	111,2	110,4 d ^{c)}	114,8 114,4	114,8 d	110,3 d ^{d)}	
C(13)	136,2 136,1	136,9 s ^{c)}	136,9	fehlt	140,9 139,6	fehlt c)	134,9 133,1	s ^{c)}
C(14)	29,6	30,1 t ^{b)}	30,1	29,9 t ^{b)}	36,2 36,1	36,1 t ^{b)}	29,3 29,1	b)
C(15)	19,8	20,1 t	20,0	16,4 t	16,4 16,2	17,1 t	14,7 t	
C(16)	134,0 133,6	s fehlt c)	fehlt	-fehlt	41,9 41,1	41,9 d	49,9 49,1	d
C(17)	140,4 139,0	140,3 d	139,8	143,7 d	28,9 27,8	28,8 t	66,8 66,7	d
C(18)	27,0	27,4 t ^{b)}	27,1	29,6 t ^{b)}	33,3	33,1 t ^{b)}	28,9 b)	
C(19)	24,0 22,9	20,2 t ^{b)}	23,9	25,0 b)	33,2	32,9 t ^{b)}	28,8 28,1	b)
C(20)	43,2 43,1	43,5 s	43,5	42,6 s	31,9 31,7	32,1 s	47,9 47,8	s
C(21)	101,7	102,3 s	102,4	91,9 s	68,3 68,2	68,4 d	214,4 214,0	s
C(22)	165,5 165,4	165,4 s	165,2	167,1 s	174,4 174,1	173,9 s	171,1 170,9	s
N-COOCH ₃	155,8 155,6	156,4 s	156,4	157,4 s	154,1 153,9	153,8 s	156,1 155,9	s
Ar-OCH ₃	55,2	55,5 qa	55,5	56,1 qa	-	-	55,6 qa	
COOCH ₃	53,0 52,5	52,3 qa ^{e)}	52,1	52,5 qa ^{d)}	52,7 52,3	51,9 qa ^{e)}	52,7 52,1	qa ^{e)}
N-COOCH ₃	52,3 52,2	52,1 qa ^{e)}	51,9	52,2 qa ^{d)}	52,3 52,1	51,6 qa ^{e)}	52,0 51,9	qa ^{e)}

a), b), c), d), e) Die Zuordnungen dieser Signale können jeweils untereinander vertauscht werden.

geordnet wird. In den Spektren der Verbindungen 1, 2, 4 und 6 wird das Vinylproton H-C(17) als s zwischen 6,68 und 7,02 ppm beobachtet.

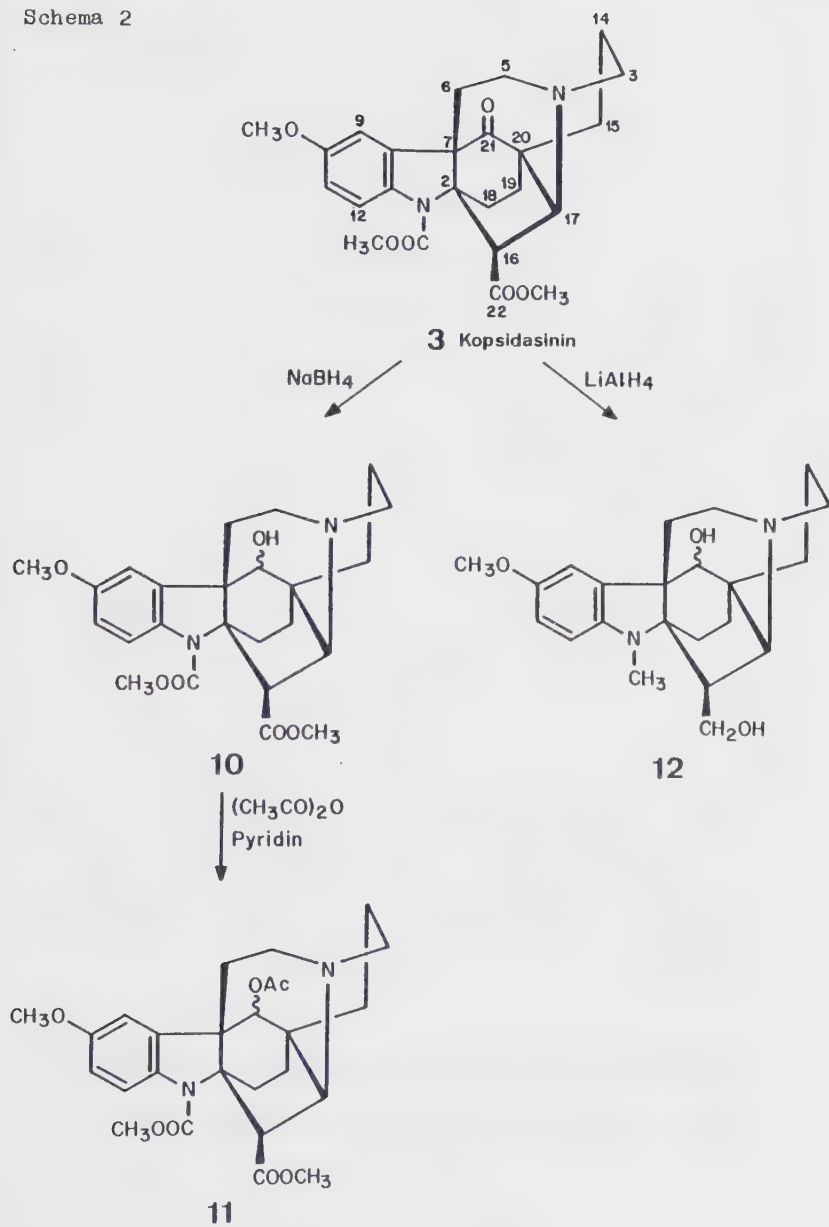
Sehr deutlich bestätigen die ^{13}C -NMR.-Spektren von 1 und 2 die Anwesenheit einer Urethan-Gruppierung: Ähnlich wie bei 2 tritt bei tiefer Temperatur eine teilweise Verdopplung von Signalen auf, während bei Raumtemperatur einige fehlen, vgl. Tabelle 1.

Katalytische Hydrierung von 6 mit H_2/Pt lieferte 8 ($M = 368$). Das Massenspektrum von 8 wird von den beiden Fragment-Ionen m/z 124 und 109 dominiert. Diese beiden Ionen sind charakteristisch für Alkaloide vom Typ des Pleiocarpins (9) und ihre Strukturelevanz wird als gesichert betrachtet [9].

Somit ist das Ringgerüst von 1 bzw. 2 und dessen relative Konfiguration festgelegt.

Das dritte Alkaloid Kopsidasinin (3, $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$, $M = 440$) besitzt wie 1 und 2 einen 6-Methoxy-N-methoxycarbonyl-2,3-dihydroindol-Chromophor. Das IR.-Spektrum (CHCl_3) von 3 bestätigt das Vorliegen einer Urethan-Gruppe (1700 cm^{-1}) und deutet auf die Anwesenheit einer Ester- (1745 cm^{-1}) und einer Ketonfunktion (1727 cm^{-1}) hin.

Schema 2

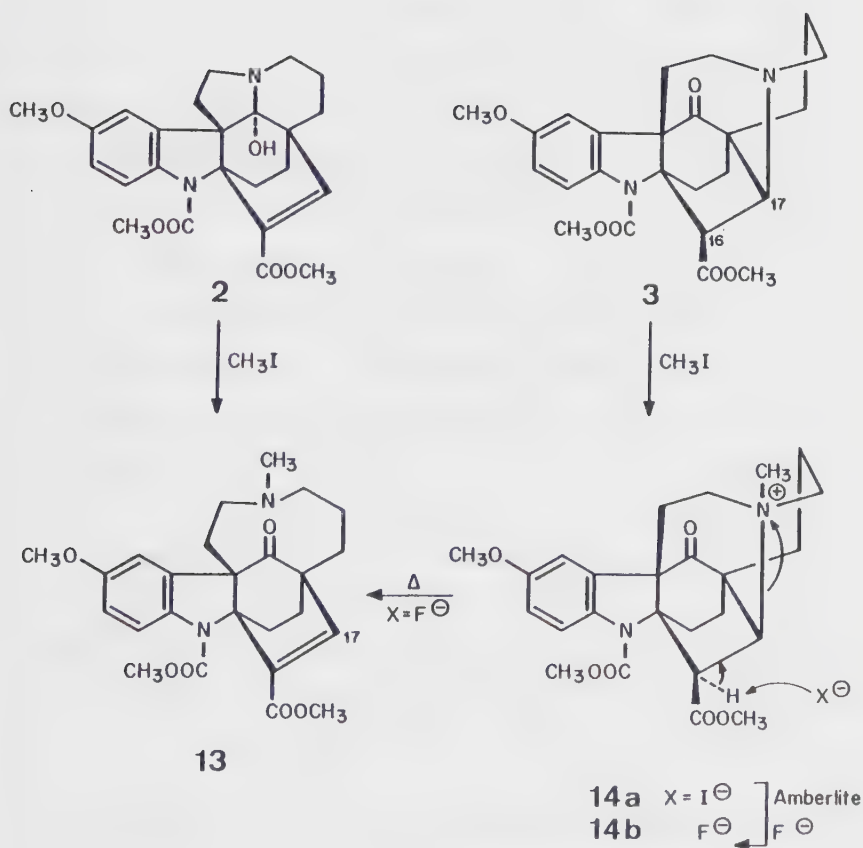


Reduktion von 3 mit NaBH_4 ergab den Alkohol 10 ($M = 442$, Schema 2), wobei offenbar nur ein Diastereomer gebildet wurde. Das IR.-Spektrum von 10 zeigt nur noch Carbonyl-Absorptionen bei 1745 cm^{-1} (Ester) und 1710 cm^{-1} (Urethan). Das zur Hydroxylgruppe geminale H-C(21) tritt im $^1\text{H-NMR}$.-Spektrum als br. s bei 4,22 ppm auf. Acetylierung von 10 lieferte die O-Acetylverbindung 11 ($M = 484$).

Durch Reduktion von Kopsidasinin (3) mit LiAlH_4 wurde in quantitativer Ausbeute 12 ($M = 370$), wiederum in Form nur eines Diastereomeren erhalten. Das IR.-Spektrum von 12 zeigt keine Carbonyl-Absorption mehr. Die bei der Reduktion erfolgte Umwandlung der N-Methoxycarbonyl- in eine N-Methylgruppe lässt sich UV.- und NMR.-spektroskopisch verfolgen: Das längstwellige Maximum im UV.-Spektrum von 3 bei 298 nm ($\log \epsilon = 3,35$) wird bei 12 nach 320 nm ($\log \epsilon = 3,52$) verschoben. Während das $^1\text{H-NMR}$.-Spektrum von 3 Signale für drei O-Methylgruppen [δ s bei 3,84 , 3,81 und 3,75 ppm, 9 H] zeigt, sind im Spektrum von 12 nur noch eine O-Methylgruppe [δ s bei 3,77 ppm, 3 H] dafür aber ein zusätzliches s bei 2,55 ppm für die N-Methylgruppe sichtbar.

Die beiden diastereotopen Methylenprotonen geminal zur Hydroxylgruppe an C(22) erscheinen im $^1\text{H-NMR}$.-Spektrum

Schema 3. Korrelation von Kopsidasin (2) und Kosidasinin (3).



von 12 als t bei 4,48 ppm bzw. als dxd bei 3,92 ppm. Entkopplungsexperimente zeigen, dass beide mit dem Methinproton H-C(16) [dxdxd bei 2,46 ppm] koppeln, welches wiederum mit dem Methinproton H-C(17) [d bei 2,99 ppm] koppelt. Die chemische Verschiebung von H-C(17) deutet auf die Nachbarschaft eines Heteroatoms hin.

Das durch Umsetzung von Kopsidasin (2) mit Methyljodid gebildete Produkt 13 (M = 454) ermöglichte die Korrelation von 1 bzw. 2 mit Kopsidasinin (3): Behandlung von 3 mit Methyljodid ergab das Methojodid 14a, welches sich mittels Anionentausch ins Methofluorid 14b überführen liess. Letzteres wurde durch Pyrolyse (200°) einem Hofmann-Abbau (vgl. Schema 3) unterworfen, wobei als einziges Produkt 13 entstand. Im ¹H-NMR.-Spektrum von 13 wird das Vinylproton H-C(17) als s bei 7,00 ppm und die N-Methylgruppe als s bei 2,34 ppm registriert. Als weitere Strukturbestätigung tritt im Massenspektrum der Basispeak bei m/z 58 auf. Die bei der Reaktion von 2 zu 13 erfolgte Ringöffnung unter Bildung eines Ketons und einer N-Methylgruppe wurde auch bei anderen Carbinolaminen beobachtet, siehe z.B. [10].

Folgende Argumente lassen sich für die in 3 angegebene Konfiguration der Estergruppe an C(16) anführen:

Das Methinproton H-C(16) tritt im ¹H-NMR.-Spektrum von 3

als d bei 3,57 ppm auf und koppelt mit dem Methinproton H-C(17) [d bei 4,12 ppm, Entkopplungsexperimente]. Die dabei beobachtete Kopplung von 9 Hz lässt sich nur mit dem der angegebenen Konfiguration entsprechenden Diederwinkel zwischen H-C(16) und H-C(17) von ca. 20° vereinbaren. Läge H-C(16) in der endo-Position vor, so wäre der Diederwinkel ca. 90° und somit keine Kopplung zu erwarten. Ferner kann die im Massenspektrum von 3 auftretende intensive CH_3OH -Abspaltung [11] nur durch eine endo-Lage der Ester-Gruppe an C(16) erklärt werden.

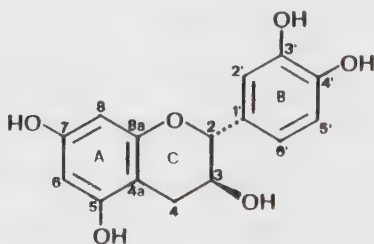
Bei der Bildung von 3 in der Pflanze ist anzunehmen, dass das basische Stickstoffatom der Aminoketon-Form von 2 eine Michael-Reaktion am α, β -ungesättigten Ester eingeht.

Bisher wurde dieses Ringgerüst in der Natur noch nicht gefunden.

3. Zur Strukturaufklärung von Kopsirachin

3.1. Kopsirachin und einfache Derivate

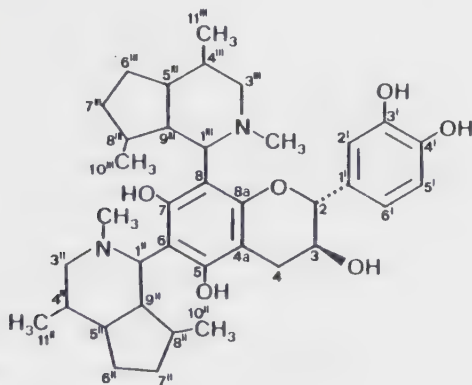
Das Hauptalkaloid aus *Kopsia dasyrachis* Ridl., Kopsirachin (15, $M = 620$), besitzt ein UV.-Spektrum mit einem Maximum bei 281 nm ($\log \epsilon = 3,88$) und einem Minimum bei 256 nm ($\log \epsilon = 3,71$). Das Spektrum zeigt eine grosse Ähnlichkeit mit demjenigen von Catechin (21) [12].



21 (+)-Catechin

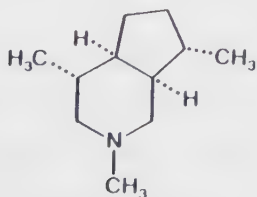
Auch aus dem Vergleich der ^1H -NMR.- und ^{13}C -NMR.-Spektren von 15 und 21 lässt sich folgern, dass sich die beiden Chromophore entsprechen; siehe später. Das IR.-Spektrum von 15 zeigt Aromaten-Banden bei 1620 und 1510 cm^{-1} .

Aufgrund der nachfolgenden Argumente wird für Kopsirachin die Arbeitshypothese 15 postuliert.

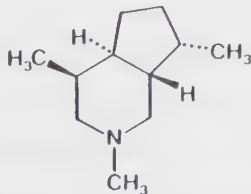


15 Kopsirachin
Arbeitshypothese

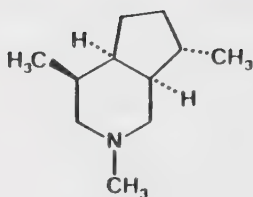
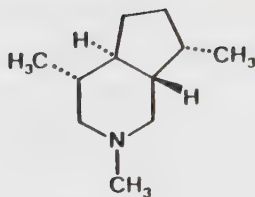
In dieser Formel trägt ein Catechin-Kern zwei Skytanthin-Substituenten. Skytanthine sind monoterpenoide Piperidin-alkaloide, die aus *Skytanthus* (Apocynaceae) und *Tecoma* (Bignoniaceae) isoliert wurden. Man unterscheidet α -, β -, γ - und δ -Skytanthin.



(+)- α -Skytanthin



(+)- β -Skytanthin

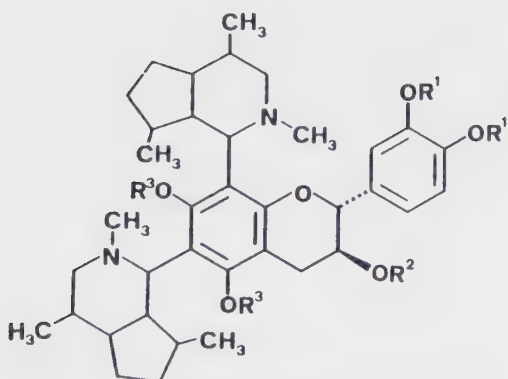
**(+)- γ -Skytanthin****(+)- δ -Skytanthin**

Welche Skytanthine in 15 vorliegen, konnte bisher nicht abgeklärt werden. Die vorgeschlagene Verknüpfungsstelle von Catechin und Skytanthin ist aus biogenetischen Ueberlegungen (siehe später) in der hier dargestellten Weise gewählt worden.

Durch Umsetzung von 15 mit Diazomethan bildete sich O,O'-Dimethylkopsirachin (16, M = 648, $C_{39}H_{56}N_2O_6$; daraus lässt sich schliessen, dass 15 die Zusammensetzung $C_{37}H_{52}N_2O_6$ besitzt, vgl. S. 32), Schema 4.

Acetylierung von 16 mit Acetanhydrid/Natriumacetat lieferte O,O'-Dimethyl-O'',O''',O''''-triacetylkopsirachin (17, M = 774; mit zusätzlichen Banden bei 1755 cm^{-1} [phenol. Ester] und bei 1740 cm^{-1} [gesättigter Ester] im IR.-Spektrum). Bei der Chromatographie von 17 an Kieselgel (Merck) trat eine Hydrolyse der beiden phenolischen Acetylgruppen ein und es wurde O,O'-Dimethyl-O''-acetyl-

Schema 4



15 $R^1 = R^2 = R^3 = H$ Kopsirachin

16 $R^1 = CH_3, R^2 = R^3 = H$

17 $R^1 = CH_3, R^2 = R^3 = COCH_3$

18 $R^1 = CH_3, R^2 = COCH_3, R^3 = H$

18-d₃ $R^1 = CH_3, R^2 = COCD_3, R^3 = H$

kopsirachin (18, $M = 690$, $C_{41}H_{58}N_2O_7$) erhalten, das nur noch die zusätzliche IR.-Absorption bei 1740 cm^{-1} besitzt.

Aus diesen Befunden geht hervor, dass Kopsirachin neben einer sekundären oder primären Hydroxylgruppe, vier phenolische Hydroxylgruppen besitzt, von denen zwei aufgrund sterischer Hinderung und/oder ihrer zu wenig sauren Eigenschaften unter normalen Bedingungen mit Diazomethan nicht methylierbar sind⁴⁾.

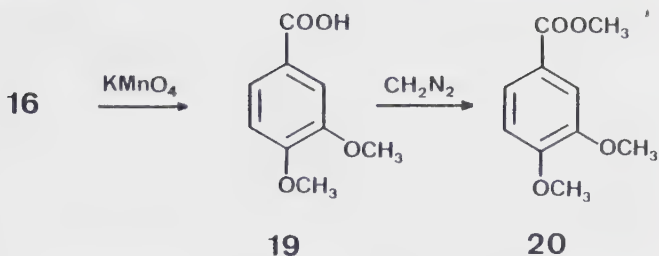
3.2. Oxydative Spaltung mit Kaliumpermanganat

Oxydative Spaltung von 0,0'-Dimethylkopsirachin (16) mit $KMnO_4$ in Aceton/Eisessig lieferte Veratrumsäure (19), Schema 5, die mit Diazomethan in CH_3OH /Aether Veratrumsäuremethylester (20) ergab und als solche mit authentischem Material identifiziert wurde.

In der Literatur wird eine analoge Spaltung von 3',5,7-Triäthyl-4'-methyl-(+)-catechin mit $KMnO_4$ zu 3-Aethoxy-4-methoxybenzoesäure beschrieben [13].

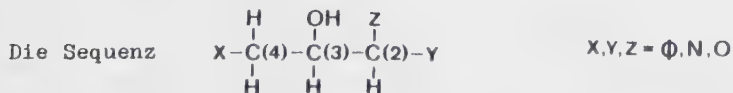
⁴⁾ Die unterschiedlichen pK_a -Werte der vier phenolischen Hydroxylgruppen in Catechin ermöglichen eine regio-spezifische Methylierung von Ring B [13].

Schema 5



3.3 Analyse der ^1H -NMR.-Spektren

Die ^1H -NMR.-Spektren (200 MHz, CDCl_3) von Kopsirachin (15) und den Derivaten 16 und 18 zeigen im Bereich von 6,72 - 7,10 ppm Signale von drei aromatischen Protonen, die dem 1,3,4-trisubstituierten Aromaten zugeordnet werden. Ferner werden je 2 s für zwei N-Methylgruppen [in 15 bei 2,29 und 2,08 ppm, in 16 bei 2,18 und 2,07 ppm und in 18 bei 2,17 und 2,06 ppm] registriert.



lässt sich auf folgende Weise ableiten:

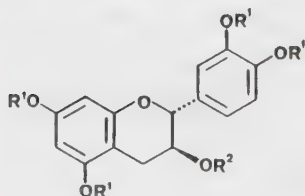
Im Spektrum von 18 tritt das zur O-Acetylgruppe geminale Methinproton $\text{H}-\text{C}(3)$ als dxt⁵⁾ bei 5,24 ppm auf. Es koppelt

⁵⁾ Dieses Signal ist in Wirklichkeit ein dxdxd. Da aber

$J_{2,3} = J_{3,4\text{ax}} = 9 \text{ Hz}$ ist, erscheint es als dxt.

mit dem Methinproton H-C(2) [d bei 4,77 ppm], dem Methylenproton H_{eq} -C(4)⁶⁾ [dxd bei 3,22 ppm] und dem Methylenproton H_{ax} -C(4)⁶⁾ [dxd bei 2,69 ppm], Entkopplungsexperimente siehe exper. Teil. Einzig das Signal von H-C(3) erfährt gegenüber dem entsprechenden im Spektrum von Kopsirachin (15) [H-C(3) bei 3,78 - 3,94 ppm (m)] eine relevante Verschiebung von ca. 1,4 ppm.

Literaturdaten der entsprechenden Protonen aus den ¹H-NMR.-Spektren von Catechin (21), O,O',O'',O'''-Tetramethylcatechin (22) und O,O',O'',O'''-Tetramethyl-O'''-acetylcatechin (23) sind in Tabelle 2 enthalten. Es zeigt sich, dass die Verschiebungen und Kopplungskonstanten der Kopsirachin-Reihe und die Vergleichsdaten der Catechin-Reihe gut korrelieren. Dabei muss natürlich in Betracht gezogen werden, dass Kopsirachin an C(6) und C(8) zusätzlich substituiert ist und Lösungsmittelleffekte sowie eine möglicher-



21 $R^1 = R^2 = H$ (+)-Catechin

22 $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$

23 $R^1 = CH_3$, $R^2 = COCH_3$

6) eq bzw. ax bezeichnen die pseudoequatorale bzw. pseudo-axiale Position der Protonen an C(4).

Tabelle 2. ^1H -NMR.-Daten (Chemische Verschiebungen in ppm, Kopplungskonstanten in Hz)

	Kopsirachin		(+)-Catechin		<u>16</u>	<u>22</u>	<u>18</u>	<u>23</u>
	(<u>15</u>)	(<u>21</u>)	[14]			[14]		[15]
H-C(2)	4,42 (d, J=9)	4,57 (d, J=7,5)	4,57 (d, J=9)	4,64 (d, J=8)	4,77 (d, J=9)	5,01		
H-C(3)	3,78-3,94 (m)	4,01 (m)	3,90-4,08 (m)	ca. 3,9 (m)	5,24 (dx ^t , J=6 und 9)	5,35		
H _{eq} -C(4)	3,14 (br.dxd, J=6 und 16)	2,94 (dxd, J=5,5 und 16)	3,24 (dxd, J=6 und 16)	3,04 (dxd, J=5,5 und 16,5)	3,22 (dxd, J=6 und 16)	2,90		
H _{ax} -C(4)	2,50-2,70 (m)	2,53 (dxd, J=9 und 16)	2,56-2,76 (m)	2,55 (dxd, J=9 und 16,5)	2,69 (dxd, J=9 und 16)	2,67		

weise bezüglich Catechin unterschiedliche Konfiguration der polaren Alkaloidreihe Kopplungskonstanten und chemische Verschiebungen beeinflussen kann.

Abgesehen von den bereits erwähnten N-Methylgruppen lassen sich für die zwei Substituenten an C(6) und C(8) nur Signale für die den Stickstoffatomen benachbarten Methinprotonen H-C(1'') und H-C(1''') [2 d bei 3,59 und 3,34 ppm in 15, bei 3,40 und 3,28 ppm in 16 und bei 3,36 und 3,24 ppm in 18] sowie Signale für die vier Methylgruppen an C(10''), C(11''), C(10''') und C(11''') [vgl. exper. Teil] zuordnen. Die anderen aliphatischen Protonen absorbieren als m im Bereich von 1,06 - 2,90 ppm.

3.4. Analyse der ^{13}C -NMR.-Spektren

In den ^{13}C -NMR.-Spektren von Kopsirachin (15) und O,O'-Dimethyl-O"-acetylkopsirachin (18) können alle Signale des Catechin-Teils zugeordnet werden. Als Vergleich dienten die Daten für Catechin (21) [16]. Die Uebereinstimmung der ^{13}C -Resonanzen von 15 und 21 ist auffallend gross (vgl. Tabelle 3). Die Signale für C(6) und C(8) werden, verglichen mit denjenigen in 21, aufgrund ihrer Substitution erwartungsgemäss um ca. 10 ppm zu tieferem Feld verschoben und erscheinen bei 106,3 bzw. 104,4 ppm. Eine Hochfeldverschiebung um 1,8 - 3,6 ppm erfahren die Signale für C(5), C(7) und C(8a), bedingt durch die Stickstoffatome, die sich in γ -Position zu ihnen befinden.

Auffallend an den Spektren von 15 und 18 ist, dass die Signale, die nicht vom Catechin-Teil stammen, immer doppelt erscheinen. Die beiden N-Methylgruppen werden in 15 als qa bei 43,2 und 43,1 ppm [in 18 bei 43,3 und 43,2 ppm] registriert. Weiter sind ^{13}C -Resonanzen für je vier C-Methylgruppen [in 15 je 2 qa bei 22,9 und 17,5 ppm, in 18 2 qa bei 22,9 und je 1 qa bei 17,6 und 17,5 ppm] sichtbar. Die Signale für die an den Stickstoffatomen haftenden C(1'') und C(1''') werden in 15 als d bei 61,1 und 60,3

Tabelle 3. ^{13}C -NMR.-Daten von Catechin (21), Kopsirachin (15) und O,O'-Dimethyl-O"-acetylkopsirachin (18).

C-Atom	Catechin (21) [16]	Kopsirachin (15)	O,O'-Dimethyl-O"- acetyl-kopsirachin (18)	
C(2)	81,2	82,0 (d)	79,5 (d)	
C(3)	66,6	69,3 (d)	70,5 (d)	
C(4)	28,1	29,1 (t)	26,2 (t)	
C(4a)	99,4	99,5 (s)	fehlt	
C(5)	156,3 ^{a)}	154,3 (s) ^{a)}	154,3 (s) ^{a)}	
C(6)	95,5	106,3 (s) ^{b)}	fehlt	
C(7)	156,6 ^{a)}	154,8 (s) ^{a)}	154,7 (s) ^{a)}	
C(8)	94,3	104,4 (s) ^{b)}	fehlt	
C(8a)	155,5	151,9 (s)	151,5 (s)	
C(1')	130,8	130,7 (s)	131,0 (s)	
C(2')	114,7	115,7 (d) ^{c)}	110,5 (d) ^{b)}	
C(3')	145,0	145,0 (s) ^{d)}	149,0 (s) ^{c)}	
C(4')	145,0	145,2 (s) ^{d)}	149,2 (s) ^{c)}	
C(5')	115,4	115,9 (d) ^{c)}	110,9 (d) ^{b)}	
C(6')	118,8	119,1 (d)	120,2 (d)	
C(1''),C(1''')		61,1 (d), 60,3 (d)	60,9 (d), 60,3 (d)	
C(3''),C(3''')		57,3 (t), 57,2 (t)	57,5 (t), 57,4 (t)	
C(6''),C(6''')	}	31,9 (t), 31,2 (t)	}	31,9 (t), 31,3 (t)
C(7''),C(7''')		22,9 (t), 22,5 (t)		22,9 (t), 22,3 (t)
C(4''),C(4''')	}	52,0 (d), 51,9 (d)	}	51,9 (d), 51,9 (d)
C(5''),C(5''')		41,8 (d), 41,6 (d)		41,9 (d), 41,5 (d)
C(8''),C(8''')	}	35,3 (d), 35,2 (d)	}	35,4 (d), 35,4 (d)
C(9''),C(9''')		30,5 (d), 30,4 (d)		30,6 (d), 30,5 (d)
C(10''),C(10''')	}	22,9 (qa)	}	22,9 (qa)
C(11''),C(11''')		17,5 (qa)		17,6 (qa),17,5 (qa)
CH ₃ -H		43,2 (qa),43,1 (qa)	43,3 (qa),43,2 (qa)	
H ₃ CCOO-C(3)		-	169,6 (s)	
H ₃ CCOO-C(3)		-	20,9 (qa)	
CH ₃ O-Ar		-	56,0 (qa)	

a), b), c) und d) können jeweils untereinander vertauscht sein.

ppm [in 18 bei 60,9 und 60,3 ppm], diejenigen für C(3'') und C(3''') als t bei 57,3 und 57,2 ppm [in 18 bei 57,5 und 57,4 ppm] registriert.

Eine Zuordnung der restlichen Signale (4 t und 8 d) wäre rein spekulativ, da keine Vergleichsdaten für Skytanthine erhältlich sind. Zudem sind die ^{13}C -Verschiebungen in Ringsystemen dieser Art auch sehr von der Stereochemie abhängig. Das könnte im Zusammenhang mit dem doppelten Auftreten der Signale bedeuten, dass Kopsirachin zwei gleichartige Skytanthine enthält.

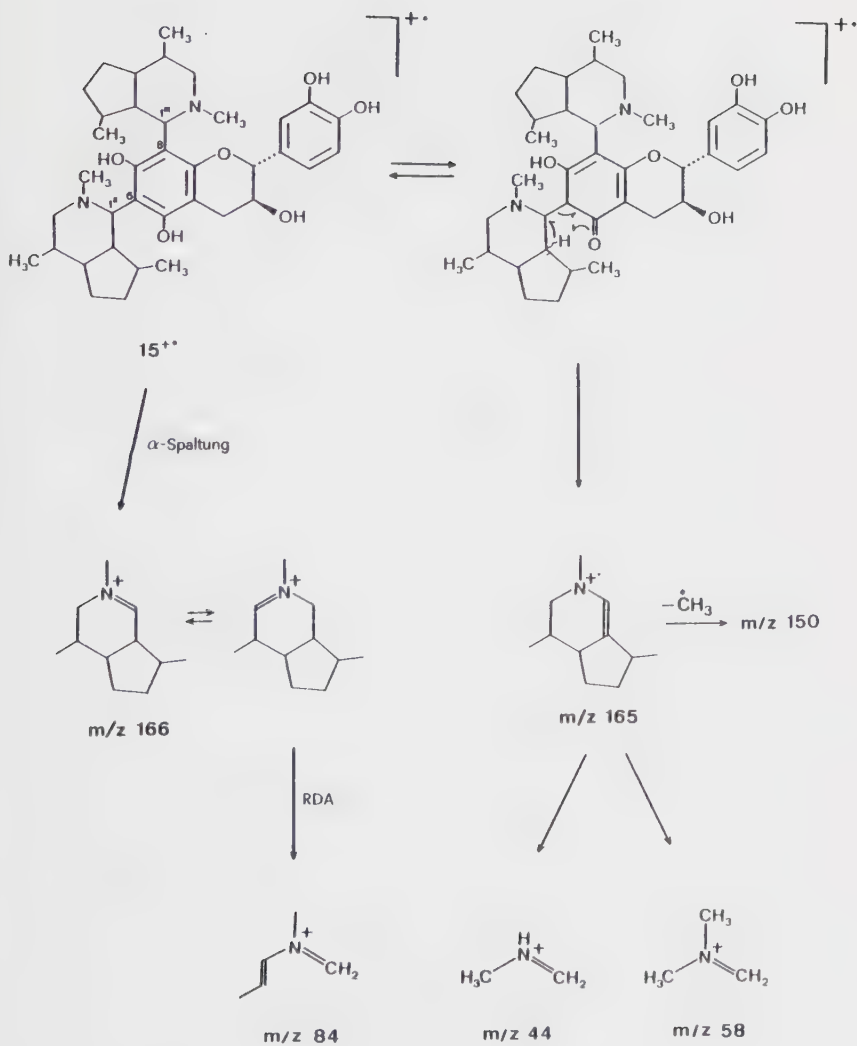
3.5. Massenspektren

Im Massenspektrum (EI./MS.) von Kopsirachin (15) ist kein Molekülion sichtbar und das Ion mit der höchsten Masse tritt bei m/z 166 auf. Es entsteht durch die offenbar bevorzugte Spaltung der C(1'')-C(6)-Bindung (oder C(1''')-C(8)-Bindung) in α -Stellung zum Stickstoff ⁷⁾ (vgl. Schema 6). Daneben tritt m/z 165 auf, dessen Bildung durch eine McLafferty-Umlagerung der Ketoform von 15 formuliert werden kann. Das weitere Fragmentierungsverhalten entspricht etwa demjenigen von 5,6-Dehydroskytanthin [17]. Charakteristisch für Skytanthine ist das Auftreten der beiden intensiven Signale bei m/z 44 und 58, für die die in Schema 6 angegebenen Strukturen angenommen werden [18].

Zusätzlich zu diesen Fragmentierungen geht das O,O'-Dimethyl-O"-acetylderivat 18 eine für Catechine übliche Retro-Diels-Alder(RDA.)-Reaktion [19] ein und bildet nach anschliessender Keten-Eliminierung m/z 180 (18-d₃: m/z 181).

⁷⁾ Die bei Phenol beobachtete CO-Abspaltung ist nur aus der in Lösung nicht populierte Ketoform möglich. Der nicht besonders begünstigte Bruch der C(1'')-C(6)- bzw. C(1''')-C(8)-Bindung in 15 würde dadurch sehr attraktiv, dass auch 15 in Gasphase in der Keto- bzw. Diketoform vorliegen kann.

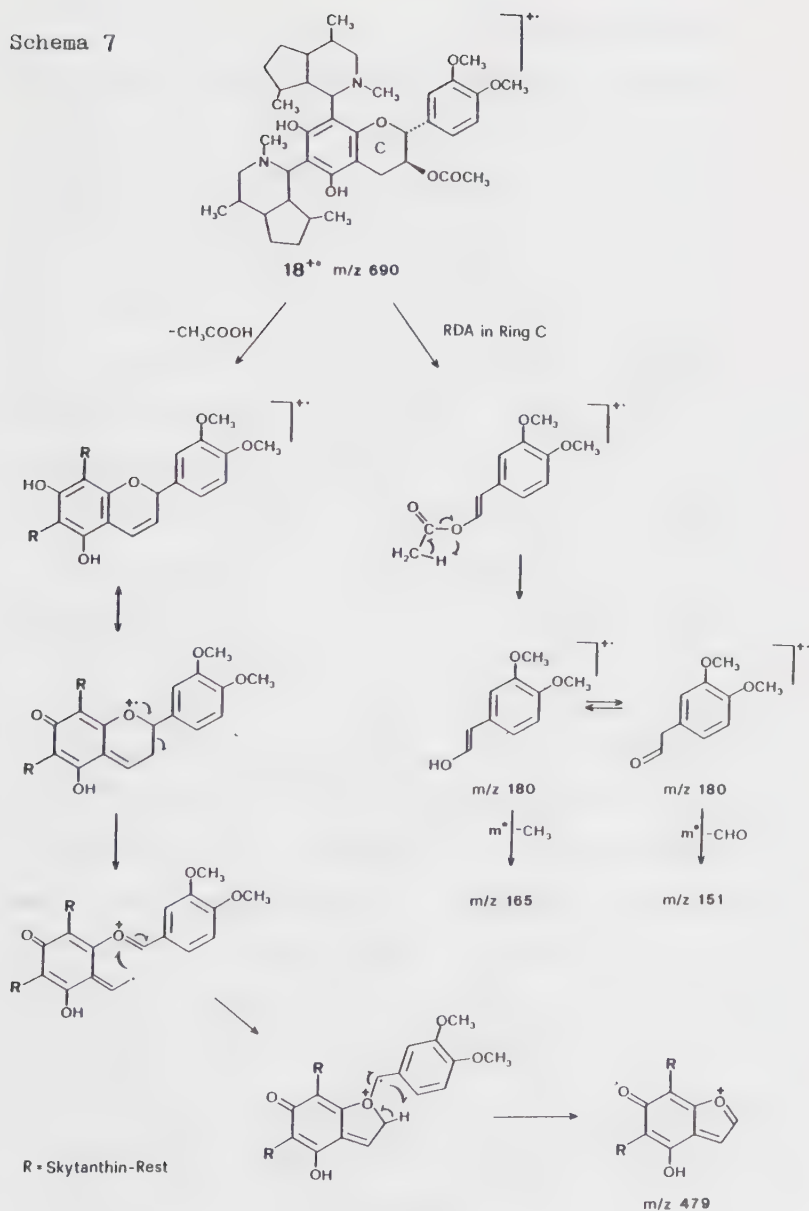
Schema 6



Eine Möglichkeit für die Genese des intensiven m/z 479 ist in Schema 7 dargestellt.

Die Skytanthin-Substituenten an C(6) und C(8) scheinen das Fragmentierungsverhalten des Catechin-Kerns in für Flavan-3-ole unübliche Bahnen zu lenken und verunmöglichen eine weitere Interpretation des Spektrums von 18 im Vergleich zum gut untersuchten Catechin [19].

Schema 7



3.6. Biogenetische Aspekte

Der Biogeneseweg der Skytanthine ist noch nicht völlig abgeklärt. Es konnte gezeigt werden, dass diese Basen über zwei aus Mevalonsäure hervorgehenden Isopreneinheiten via Geraniol gebildet werden [20]. Dieser Syntheseweg steht in Uebereinstimmung mit der Entstehung der Iridoide.

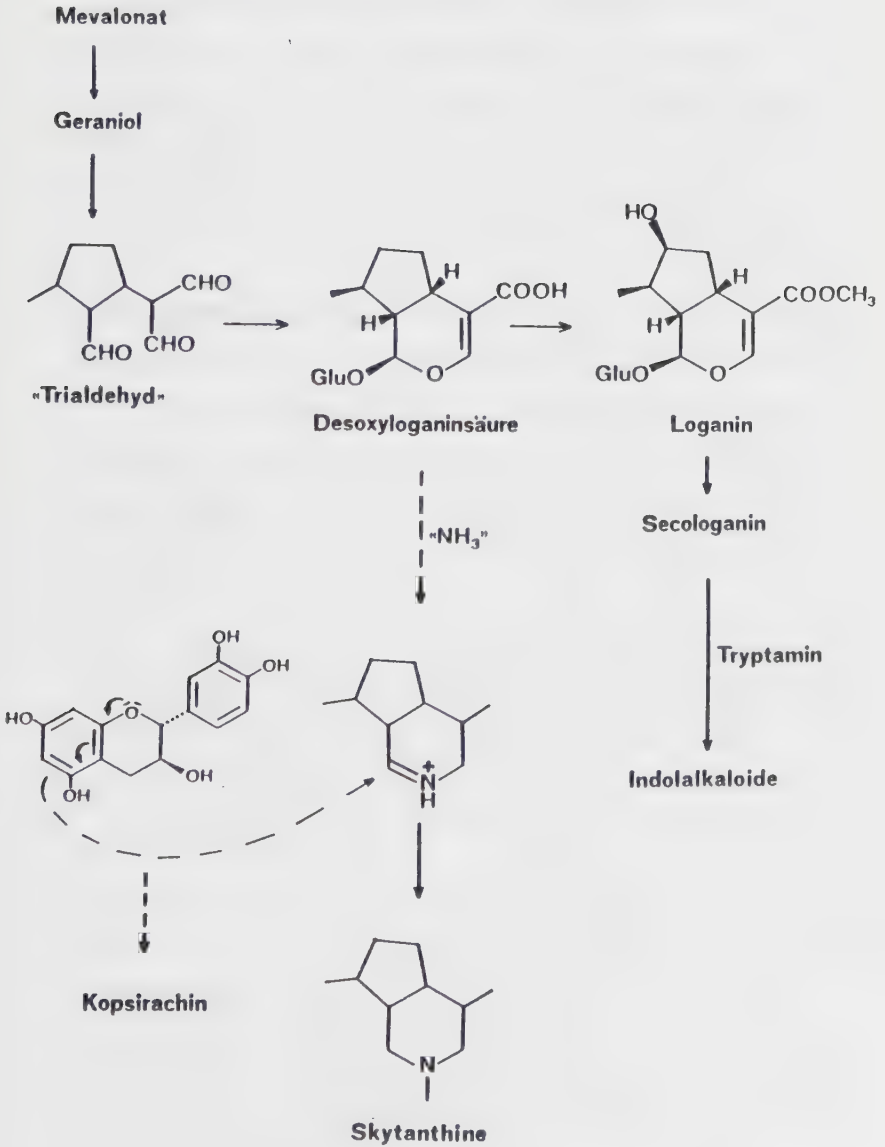
Betrachtet man die Iridoidbiosynthese, so soll aus Geraniol über einen hypothetischen Trialdehyd die Desoxyloganinsäure entstehen, aus der sich durch Hydroxylierung Loganinsäure und Loganin, die Vorstufen des monoterpenoiden C_{10} -Fragmentes der Indolalkaloide, bilden (Schema 8).

Inkorporationsexperimente mit tritiiertem Loganin zeigten, dass Loganin als Vorläufer für Skytanthine ausgeschlossen und evtl. Desoxyloganinsäure als Schlüsselverbindung postuliert werden muss [20]. Durch Einbau von Ammoniak könnten die Skytanthine abgeleitet werden. Es wurde nachgewiesen, dass die N-Methylgruppe aus Methionin stammt [20].

Die Tatsache, dass sowohl Skytanthine als auch Indolalkaloide in Apocynaceae-Pflanzen gefunden wurden, deutet ebenfalls auf einen verwandten Biogeneseweg hin. *K. dasyrachis* wäre nun die erste Pflanze, die sowohl Indolalkaloide (siehe vorn) als auch ein Monoterpenalkaloid-Derivat enthält.

Catechin könnte an einer intermediär gebildeten Immoniumverbindung nukleophil angreifen (Schema 8) und nach einer

Schema 8



Wiederholung dieses Vorgangs würde Kopsirachin entstehen. Im Prinzip könnten in 15 Skytanthin und Catechin auch via C(3'')-C(6) bzw. C(3''')-C(8) verknüpft sein. Die in der Arbeitshypothese 15 verwendete Darstellung wurde gewählt, weil eine Verknüpfung über den Aldehyd-Kohlenstoff der Iridoide wahrscheinlicher erschien, jedoch fehlen spektroskopische oder chemische Hinweise.

Da bei der Aufarbeitung des Pflanzenmaterials nur Ammoniak, nicht aber Methylamin verwendet wurde, kann angenommen werden, dass Kopsirachin natürlichen Ursprungs ist.

Es scheint hier kein analoger Fall zu Gentianin vorzuliegen, wo die Hauptmenge des Alkaloides bei der Aufarbeitung der Drogen mit Ammoniak⁸⁾ aus den Iridoiden Gentiopikrosid und Swertiamarin gebildet wird [21].

Kopsirachin, mit der vorgeschlagenen Struktur 15, wäre das erste Alkaloid eines neuen Typs. Interessant ist die Tatsache, dass bisher angenommen wurde, Pflanzenteile mit Alkaloid-Inhaltsstoffen enthielten keine Catechine [22].

⁸⁾Gentianin besitzt keine N-Methylgruppe.

3.7. Ausblick

Die Idee für die hier vorgestellte Strukturhypothese tauchte erst während der Abfassung der vorliegenden Dissertation auf. Deshalb musste auf einige auf der Hand liegende Experimente aus Zeitgründen verzichtet und die Argumentation vorwiegend auf spektroskopische Daten beschränkt werden.

Während die Argumente für den Catechin-Teil von Kopsirachin (15) ziemlich deutlich sind, bleiben die Skytanthin-Teile noch weitgehend hypothetisch. Es erscheint möglich, Kopsirachin in die drei Bausteine zu spalten. Dadurch könnte der Strukturbeweis erfolgen. Durch Vergleich mit den bekannten Skytanthinen könnte auch die Stereochemie der Skytanthin-Substituenten abgeklärt werden.

Einen Hinweis auf eine möglicherweise erfolgreiche thermische Spaltung gibt die Tatsache, dass im Felddesorptions-MS. von Kopsirachin, neben dem Molekülion, m/z 455 [$M^{+} - 165$], m/z 290 [$M^{+} - 2 \times 165$, d.h. M^{+} von Catechin] und m/z 165 auftreten.

In Analogie zur säurekatalysierten Spaltung von dimeren Procyanidinen [23] könnte evtl. auch Kopsirachin durch Säurebehandlung gespalten werden.

Diesbezügliche Experimente sind geplant.

B. Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen

Trocknung von CHCl_3 - und Aetherphasen über Na_2SO_4 ; Eindampfoperationen im Rotationsverdampfer bei ca. 12 Torr und einer Wasserbadtemp. von 40° ; Trocknung von Präparaten i. HV. bei ca. 0,005 Torr. - Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC.), analytisch an Kieselgel Lichrosorb SI 60, $5\ \mu\text{m}$ (Merck), semipräparativ an Kieselgel Lichroprep SI 60, 25-40 μm (Merck) mit einem Varian Aerograph 8500 (UV.-Detektor Perkin-Elmer LC 55-B 254/280 nm); präp. HPLC. an Kieselgel mit einem Waters Prep LC/System 500 (Refraktometer und Varian Aerograph UV.-Detektor 254/280 nm). Dünnschichtchromatographie (DC.) an Kieselgel HF_{254} (Merck); präp. DC. an Kieselgel 60 PF_{254} (Merck). Sichtbarmachung der Flecken durch Kaliumiodoplatinat- (KIP.) und Cer(IV)sulfat-Reagens (CR.). - Schmelzpunkte (Smp.) wurden an einer Mettler FP-5-Apparatur bestimmt. - Optische Drehungen $[\alpha]_D$ durch Extrapolation von Messwerten bei 546 und 578 nm. - UV.-Spektren in 99,5 proz. Äthylalkohol auf Perkin-Elmer Modell 555, λ_{max} (max.) in nm ($\log \epsilon$); min. = λ_{min} , Inflex. = $\lambda_{\text{Inflexion}}$. - IR.-Spektren (in CHCl_3) auf einem Perkin-Elmer Modell 297, Daten in cm^{-1} , br. = breit. -

NMR.-Spektren auf Varian XL 100 (^{13}C -NMR. bei 25,2 MHz) und auf Varian XL 200 (^1H -NMR. bei 200 MHz und ^{13}C -NMR. bei 50,3 MHz) in CDCl_3 , chemische Verschiebungen in ppm relativ zu TMS (= 0 ppm) als internem Standard; Kopplungskonstanten J in Hz; s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, qa = Quadruplett, m = Multiplett, br. = breit. -

Niederaufgelöste Massenspektren (MS.) bei 70 eV auf Varian MAT 112 S (A) und Varian MAT 711 (B). Angabe der charakteristischen Signale in m/z (rel. %); hochaufgelöste MS. bei 70 eV auf Varian MAT 711 in Verbindung mit dem Data-System SS-100 MS (Varian MAT).

1. Isolierung

1,0 kg getrocknete Blätter von *Kopsia dasyrachis* Ridl. wurden gemahlen und in zwei etwa gleich grossen Ansätzen mit je 2,5 l $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{COOH}$ 98:2 20 Std. auf der Rollmaschine extrahiert. Die durch Filtration erhaltenen Rückstände wurden noch dreimal in gleicher Weise behandelt. Die so gewonnenen methanolischen Auszüge wurden vereinigt, eingedampft und der Rückstand in 350 ml 0,5 N HCl und 200 ml Aether aufgenommen. Die dunkelgrün gefärbte Lösung wurde anschliessend 48 Std. mit Aether perkoliert. Die wässrige Phase wurde mit 25 proz. NH_3 -Lösung auf pH $\approx$ 9 gestellt und mit CHCl_3 kontinuierlich extrahiert. Nach Trocknen und Eindampfen des CHCl_3 -Auszuges wurden 9,84 g Rohbasen erhalten.

Diese wurde zuerst über eine kurze Säule (200 g Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1) filtriert. Von den daraus resultierenden Fraktionen wurde die unpolarere auf präp. HPLC. mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/25$ proz. NH_3 -Lösung 97:3:0,15, die polarere mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/25$ proz. NH_3 -Lösung 90:10:1 weiterbehandelt.

Kopsidasin-N-oxid (1): Die 1 enthaltenden Fraktionen wurden nochmals auf präp. HPLC. ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/25$ proz. NH_3 -Lösung 97:3:0,15) behandelt. Anschliessende semipräp. HPLC. mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch lieferte 324 mg 1.

Analoge Behandlung der aus einer zweiten Extraktion von 700 g Blättern erhaltenen Rohbase ergab weitere 282 mg 1.

Kopsidasin (2): Die Weiterbehandlung der 2 enthaltenden Fraktionen mit präp. HPLC. (Essigester/Pentan 8:2) erwies sich als sehr schwierig. Wegen irreversibler Adsorption entstanden Verluste von 50 - 80% (je nach Aktivität des verwendeten Kieselgels). Ferner ist Kopsidasin (2) instabil: Bei längerem Stehenlassen scheint eine Umlagerung stattzufinden⁹⁾. Aus diesen Gründen konnten nur Fraktionen mit zusammen 80 mg, die zur Hauptsache 2 enthielten, isoliert werden.

Kopsidasinin (3): Die 3 enthaltende unpolarste Fraktion wurde weiteren Behandlungen an präp. HPLC. (Essigester/Pentan 8:2) und an semipräp. HPLC. (Essigester/Pentan 8:2 und $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/25$ proz. NH_3 -Lösung 99,5:0,5:0,05) unterzogen. Aus erster und zweiter Extraktion wurden total 250 mg 3 erhalten.

Kopsirachin (15): Die Fraktionen, die 15, das polarste der Alkaloide enthielten, wurden auf präp. HPLC. ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/25$ proz. NH_3 -Lösung 95:5:0,2 und $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 90:10) weiterbehandelt. Dabei wurde bei der Verwendung von basischem Elutionsmittel die reproduzierbare Bildung mehrerer Verun-

⁹⁾ Dieses nicht abgeklärte Umlagerungsprodukt ist identisch mit je einem der Produkte aus Umsetzungen von Kopsidasin-N-oxid (1) und Kopsidasin (2) mit NaBH_4 .

reinigungen beobachtet. Ein Verzicht auf Zusatz von Ammoniak ergab breite Peaks mit starkem Tailing und schlechter Auflösung. Deshalb musste mehrmals chromatographiert werden. Aus der ersten Extraktion wurden 547 mg Kopsirachin erhalten.

Die 15 enthaltenden Fraktionen aus der zweiten Extraktion wurden noch nicht weitergereinigt.

2. Charakterisierung

2.1. Kopsidasin-N-oxid (1)

Smp.: 196-198° (farblose Kristalle aus $\text{CH}_3\text{OH}/\text{Aether}^{10}$). -

CR.: rot, schnell in gelb übergehend; KIP.: violett. -

$[\alpha]_D^{23} = -159,5^\circ$ (CHCl_3 , $c=1,013$). - UV.: max. 298 (3,50),

246 (4,14); min. 271 (3,07), 225 (3,81); Inflex. 303

(3,48). - IR.: 3620, 3000, 2960, 1710 br., 1610 br. -

$^1\text{H-NMR.}$ (40°): 7,8 (br. d, H-C(12)); 7,45 (d, $J=2,5$,

H-C(9)); 6,77 (dxd, $J=2,5$ und 9, H-C(11)); 6,68 (s,

H-C(17)); 6,24 (br. s, -OH, verschwindet bei D_2O -Zugabe);

3,79 und 3,78 (2s, total 9 H, $\text{CH}_3\text{OOC-C}$, $\text{CH}_3\text{OOC-N}$ und

$\text{CH}_3\text{O-Ar}$); 3,06 - 3,56 (m, 4H); 2,42 (dxd, $J=6$ und 11,5,

1H); 1,68 - 2,26 (m, 8H); 1,24 - 1,40 (m, 1H).

Entkopplungsexperimente: Einstrahlung bei 7,8 $\longrightarrow$ 6,77 (d,

$J \approx 3$); 6,77 $\longrightarrow$ 7,45 (s); 2,42 $\longrightarrow$ 3,06 - 3,56 (Verände -

rung), 1,68 - 2,26 (Veränderung). - $^{13}\text{C-NMR.}$: siehe

Tabelle 1. - MS.(A): 456 (M^{+} , 21, $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7$), 440 (21),

439 (57), 438 (9), 407 (10), 383 (10), 379 (8), 181 (26),

180 (22), 112 (37), 111 (35), 97 (35), 96 (33), 86 (61),

71 (100).

¹⁰⁾ Kristall für Röntgenstrukturanalyse aus Umkristallisation mit diesen Lösungsmitteln.

2.2. Kopsidasin (2)

Farbloser Lack. - CR.: rot, schnell in gelb-orange übergehend; KIP.: violett. - $[\alpha]_D^{22} = -133^0$ (CHCl_3 , $c=3,580$). - UV.: max. 299 (3,49), 247 (4,13); min. 276 (3,20), 226,5 (3,82); Inflex. 304 (3,47). - IR.: 2990, 2945, 2840, 1700 br., 1600 br. - $^1\text{H-NMR.}$: 7,9 (br. d, H-C(12)); 6,73 - 6,88 (m, H-C(9), H-C(11) und H-C(17)); 3,79 und 3,80 (2s, total 9H, $\text{CH}_3\text{OOC-C}$, $\text{CH}_3\text{OOC-N}$ und $\text{CH}_3\text{O-Ar}$); 3,13 - 3,30 (m, 1H); 2,55 - 2,88 (m, 3H); 2,30 - 2,42 (m, 1H); 0,98 - 2,16 (m, 10 H). - $^{13}\text{C-NMR.}$: siehe Tabelle 1. - MS.(A): 440 (M^+ , 100), 422 (52), 409 (12), 408 (15), 381 (23), 353 (16), 328 (28), 245 (23), 59 (35).

MS.-Experiment: Kopsidasin (2) wurde mit CH_3OH abgedampft und direkt gemessen: 454 (24), 440 (100), 423 (19), 422 (13), 408 (18), 381 (14), 353 (13), 328 (17), 245 (13), 59 (19). Das gleiche Experiment wiederholt mit Aethanol: 468 (24), 440 (100), 423 (36), 422 (53), 409 (17), 408 (23), 381 (27), 353 (20), 328 (23), 245 (23), 59 (48).

2.3. Kopsidasinin (3)

Farbloser Lack. - CR.: rot, schnell in gelb übergehend; KIP.: violett. - $[\alpha]_D^{23} = -139,1^0$ (CHCl_3 , $c=1,307$). - UV.: max. 298 (3,35), 247 (3,97); min. 272 (3,15), 226

(3,62); Inflex. 306 (3,30). - IR.: 3030, 3000, 2950, 2870, 1745, 1727, 1700 br., 1610, 1595. - $^1\text{H-NMR.}$: 7,83/7,40¹¹⁾ (d, J=9, H-C(12)); 7,34 (br. s, H-C(9)); 6,80/6,75¹¹⁾ (dxd, J=3 und 9, H-C(11)); 4,12 (d, J=9, H-C(17)); 3,84 , 3,81 und 3,75 (3s, $\text{CH}_3\text{OOC-C}$, $\text{CH}_3\text{OOC-N}$ und $\text{CH}_3\text{O-Ar}$); 3,72 - 3,98 (m, 1H); 3,57 (d, J=9, H-C(16)); 3,48 - 3,70 (m, 1H); 2,72 - 3,10 (m, 4H); 2,14 - 2,48 (m, 2H); 1,26 - 1,98 (m, 6H). Entkopplungsexperimente: Einstrahlung bei 4,12 $\longrightarrow$ 3,57 (s); 3,57 $\longrightarrow$ 4,12 (s). - $^{13}\text{C-NMR.}$: siehe Tabelle 1.- MS.(B): 440 (M^+ , 100, $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$), 408 (81), 380 (26), 378 (32), 245 (19), 231 (13), 182 (13), 138 (25), 110 (70), 109 (15), 96 (27).

2.4. Kopsirachin (15)

Weisses, amorphes Pulver. - KIP.: violett; FeCl_3 : grau-violett. - $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +65,8^\circ$ (CHCl_3 , c=0,987). - UV.: max. 281 (3,88); min. 256 (3,71); Inflex. 233 (4,35). - IR.: 3590, 3545, 2960, 2870, 2820, 1620, 1510 br. - $^1\text{H-NMR.}$ (40 $^\circ$): 6,72 - 6,94 (m, H-C(2'), H-C(5') und H-C(6')); 6,40 (br. s, 5 -OH, verschwindet bei D_2O -Zu-

¹¹⁾ Wegen Konformationsänderung der N-COOCH_3 -Gruppe treten teilweise doppelte Signale auf.

gabe); 4,42 (d, $J=9$, H-C(2)); 3,78 - 3,94 (m, H-C(3)); 3,59 und 3,34 (2d, $J=11$, H-C(1'') und H-C(1''')); 3,14 (br. dxd, $J=6$ und 16, H_{eq} -C(4)); 2,90 (br. d, $J \approx 6$, 1H); 2,50 - 2,70 (m, 2H); 2,29 und 2,08 (2s, 2 NCH_3); 1,88 - 2,38 (m, 12 H); 1,38 - 1,66 (m, 4H); 1,08 - 1,22 (m, 2H); 0,94 und 0,87 (2d, $J \approx 5$, 6H) und 0,75 (d, $J \approx 6$, 6H): 3H-C(10''), 3H-C(11''), 3H-C(10''') und 3H-C(11''').

Entkopplungsexperimente: Einstrahlung bei 4,42 $\rightarrow$ 3,78 - 3,94 (Veränderung); 3,86 $\rightarrow$ 4,42 (s), 3,14 (d, $J=16$), 2,50 - 2,70 (Veränderung); 3,14 $\rightarrow$ 3,78 - 3,94 (Veränderung), 2,50 - 2,70 (Veränderung). - ^{13}C -NMR.: siehe Tabelle 3. - MS.(B): 166 (73, $C_{11}H_{20}N$), 165 (40, $C_{11}H_{19}N$), 150 (82, $C_{10}H_{16}N$), 123 (28, $C_8H_{13}N$), 122 (66, ca. 70% $C_8H_{12}N$ und ca. 30% C_9H_{14}), 108 (43, $C_7H_{10}N$), 84 (30), 58 (91), 44 (100). FD./MS.: 620 (M^{+}), 455/456, 290, 165/166.

$C_{37}H_{52}N_2O_6$	Ber. C 71,56	H 8,45	N 4,51 %
(620,39)	Gef. C 69,81	H 8,65	N 4,94 %

3. Reduktion von Kopsidasin-N-oxid (1) mit SO_2

Die Lösung von 19 mg 1 in 2 ml SO_2 wurde 17 Std. bei -20° stehengelassen. Nach Verdampfen des SO_2 wurde der Rückstand in 10 ml verd. NaHCO_3 -Lösung aufgenommen.

Extraktion mit CHCl_3 ergab 17 mg 2 (identifiziert aufgrund von analyt. HPLC. und sämtlichen spektroskopischen Daten¹²⁾).

4. Bildung des N-Oxids von 2

Die Lösung von 2 mg 2 in 2 ml CHCl_3 wurde mit 3,8 mg m-Chlorperbenzoesäure versetzt und 5 Std. bei 20° gerührt. Dann wurden 3 ml H_2O zugegeben, die organische Phase abgetrennt und mit 1 proz. NaOH -Lösung gewaschen. Nach Eindampfen der CHCl_3 -Phase wurde ein dünnschichtchromatographisch und massenspektrometrisch mit 1 identisches Produkt isoliert.

5. Hydrierung von 1

In 2 ml CH_3OH wurden 6,5 mg 1 in Gegenwart von 13 mg PtO_2 bei 1 atm H_2 und 20° 17 Std. hydriert. Nach Filtration,

¹²⁾ Das Reduktionsprodukt 2 zeigt ein $[\alpha]_D^{22}$ von -179° (CHCl_3 , $c=2,060$). Die grosse Differenz des Werts von Kopsidasin (2) muss auf Verunreinigungen zurückgeführt werden (vgl S.44).

Eindampfen des Filtrats und Chromatographie an Kieselgel (Essigester/ CH_3OH 9:1) wurden 4,7 mg 4 und 1,3 mg 2 (identifiziert nach DC. und MS.) erhalten.

4: CR.: rot, schnell in gelb übergehend; KIP.: violett. - UV.: max. 298 (3,54), 247 (4,16); min. 276 (3,34), 227 (3,83); Inflex. 304 (3,48). - IR.: 3000, 2935, 2855, 1710 br., 1600 br. - $^1\text{H-NMR.}(40^\circ)$: 7,78 (br. d, H-C(12)); 6,94 (s mit Feinstruktur, H-C(9)); 6,80 (s, H-C(17)); 6,73 (dxd, $J=3$ und 9, H-C(11)); 3,80 und 3,78 (2s, total 9H, $\text{CH}_3\text{OOC-C}$, $\text{CH}_3\text{OOC-N}$ und $\text{CH}_3\text{O-Ar}$); 3,34 (s, H-C(21)); 3,07 (d, $J=8$, 2H); 2,44 - 2,78 (m, 3H); 1,22 - 2,14 (m, 9H): - MS.(A): 424 (M^{+} , 100), 409 (25), 393 (10), 365 (71), 337 (14), 312 (16), 305 (22), 256 (26), 59 (53), 57 (32).

6. Umsetzung von 2 mit Zn/HCl

Die Lösung von 8,7 mg 2 in 1,5 ml 2 N HCl-Lösung wurde mit 25 mg Zn-Pulver versetzt und 21 Std. bei ca. 90° gerührt. Dann wurde das Gemisch mit verd. NaHCO_3 -Lösung neutralisiert und mit CHCl_3 extrahiert. Chromatographie an Kieselgel (Essigester/ CH_3OH 9:1) lieferte 2,9 mg 4 (DC.- und MS.-Evidenz).

7. Hydrolyse von 4

In einem Bombenrohr wurden 35 mg 4 mit 2 ml 5 N HCl-Lösung 16 Std. auf 150° erhitzt. Die bräunliche Lösung wurde eingedampft und am HV. getrocknet. Der Rückstand wurde in 30 ml abs. CH₃OH aufgenommen, die Lösung mit trockenem HCl-Gas gesättigt und 17 Std. stehengelassen. Dann wurde die Lösung eingedampft und der Rückstand in verd. NaHCO₃-Lösung aufgenommen. Extraktion mit CHCl₃ ergab 27 mg eines leicht rötlichen Gemisches, das zur Hauptsache 5 zu enthalten schien. Eine Probe von 3 mg wurde auf Kieselgel chromatographisch gereinigt (CHCl₃/CH₃OH 95:5).

CR.: weisslich, nach kurzer Zeit in violett übergehend;
KIP.: violett. - UV.: max. 309 (3,49), 241 (3,82); min. 275 (3,29), 233 (3,79). Zugabe von verd. NaOH-Lösung bewirkte zuerst eine bathochrome Verschiebung mit max. ca. 316 und 248 und min. 282. Das UV.-Spektrum veränderte sich jedoch sukzessive bis zu einer Konstanz nach ca. 2 Std. mit max. 278 (3,99) und min. 243 (3,78). - MS.(A): 352 (M⁺, 53), 324 (75), 292 (14), 57 (100).

Die restlichen 24 mg des Produktgemisches wurden in CH₃OH gelöst und mit einem Ueberschuss an frisch zubereitetem Diazomethan 16 Std. bei 20° stehengelassen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand an Kieselgel chro-

matographiert ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5) und mittels semipräp. HPLC. nachgereinigt ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 98:2). Es wurden 4 mg 7 in Form eines zitronengelben Lacks und 3 mg farbloses Produkt 6 erhalten.

6: CR.: weisslich, nach kurzer Zeit in violett übergehend; KIP.: violett. - UV.: max. 309 (3,50), 244 (3,89); min. 279 (3,29), 232 (3,82). - IR.: 3370 br., 2995, 2935, 2860, 1710, 1600. - $^1\text{H-NMR}$.: 7,02 (s, H-C(17)); 6,87 (s mit Feinstruktur, H-C(9)); 6,68 (d, $J \approx 9$, H-C(12)); 6,60 (dxd, $J \approx 2$ und 9, H-C(11)); 3,81 und 3,76 (2s, total 6H, $\text{CH}_3\text{OOC-C}$ und $\text{CH}_3\text{O-Ar}$); 3,34 (s, H-C(21)); 3,08 (br. d, $J \approx 8$, 2H); 2,58 - 2,82 (m, 2H); 2,26 (dxd, $J \approx 6$ und 14, 1H); 1,06 - 2,04 (m, ≈ 10 H). - MS.(A): 366 ($\text{M}^{+\cdot}$, 54), 338 (75), 306 (13), 57 (100).

7: CR.: weisslich, nach kurzer Zeit in violett übergehend; KIP.: violett. - UV.: max. 285; min. 238. - IR.: 2995, 2930, 2860, 1710, 1655, 1635, 1600. - $^1\text{H-NMR}$.: 7,52 (d, $J=10$, H-C(12)); 7,16 (s, H-C(17)); 6,57 (dxd, $J=2$ und 10, H-C(11)); 6,44 (d, $J=2$, H-C(9)); 3,83 (s, CH_3OOC); 3,32 (s, H-C(21)); 2,96 - 3,06 (m, 2H); 2,58 - 2,79 (m, 2H); 0,80 - 2,12 (m, ≈ 10 H). - MS.(A): 352 ($[\text{M}+2]^{+\cdot}$, 43), 350 ($\text{M}^{+\cdot}$, 100), 324 (43), 291 (27), 264 (52), 236 (26), 57 (98).

8. Hydrierung von 6

Die Lösung von 3 mg 6 in 2 ml CH_3OH wurde in Gegenwart von 5 mg PtO_2 bei 20° 20 Std. mit H_2 behandelt. Filtration und Eindampfen ergab 2,3 mg 8.

CR.: weisslich, nach kurzer Zeit in violett übergehend;

KIP.: violett. - UV.: max. 309, 246; min. 280, 231. -

IR.: 2990, 2930, 2850, 1725, 1600. - MS.(A): 368 (M^{++} , 22), 340 (5), 180 (13), 124 (100), 109 (66).

9. Reduktion von Kopsidasinin (3) mit NaBH_4

Die Lösung von 11 mg 3 in 2 ml Tetrahydrofuran wurde mit einem Ueberschuss NaBH_4 versetzt und 70 Std. bei 20° gerührt. Dann wurde das Gemisch mit verd. HCl -Lösung sauer gestellt und eingedampft. Der Rückstand wurde in verd. NaHCO_3 -Lösung aufgenommen und mit CHCl_3 extrahiert. Es wurden 10 mg 10 erhalten.

CR.: rot, schnell in gelb übergehend; KIP.: violett. -

UV.: max. 298 (3,52), 248 (4,18); min. 271 (2,92), 225 (3,65); Inflex. 303 (3,46). - IR.: 3620, 3500-3400 br., 3000, 2950, 2930, 2870, 1745, 1700 br., 1600 br. -

$^1\text{H-NMR.}$: 7,82/7,38¹¹⁾ (d, $J=9$, $\text{H-C}(12)$); 7,04 (s mit Feinstruktur, $\text{H-C}(9)$); 6,76/6,71¹¹⁾ (dxd, $J=2$ und 9, $\text{H-C}(11)$); 4,22 (br. s, $\text{H-C}(21)$); 3,79, 3,72 und 3,69 (3s, total 9H, $\text{CH}_3\text{OOC-C}$, $\text{CH}_3\text{OOC-N}$ und $\text{CH}_3\text{O-Ar}$); 3,6 - 3,9 (m, 1H);

3,44 - 3,56 (m, 1H); 3,22 - 3,34 (m, 1H); 3,29 (d, $J=10$, H-C(16)); 2,8 - 3,0 (m, 3H); 2,45 - 2,62 (m, 1H); 2,25 - 2,38 (m, 1H); 1,12 - 1,96 (m, 8H). - MS.(B): 442 (M^{+} , 100), 425 (25), 411 (65), 383 (99), 232 (44), 210 (31), 198 (37), 196 (45), 152 (39), 125 (50), 124 (74), 109 (40), 97 (63), 96 (71).

10. Acetylierung von 10

Mit einem Gemisch von 1 ml Acetanhydrid/Pyridin 1:1 wurden 6 mg 10 6 Std. unter Rückfluss gekocht¹³⁾. Nach Eindampfen des Gemisches und Chromatographie an Kieselgel ($CHCl_3/CH_3OH/25$ proz. NH_3 -Lösung 95:5:0,5) wurden 2,3 mg Acetylverbindung 11, nebst unverändertem 10 und einem Nebenprodukt erhalten.

MS.(B): 484 (M^{+} , 54), 441 (23), 425 (88), 411 (37), 57 (31), 43 (100).

11. Reduktion von 3 mit $LiAlH_4$

Die Lösung von 14 mg 3 in 5 ml abs. Tetrahydrofuran wurde mit einem grossen Ueberschuss $LiAlH_4$ versetzt und 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurden 5 ml gesättigte Seig-

¹³⁾ Normale Acetylierungsbedingungen lieferten praktisch nur unverändertes 10.

nette-Salz-Lösung zugegeben. Extraktion mit Aether lieferte 12 mg 12.

CR.: weinrot; KIP.: violett. - UV.: max. 320 (3,52), 251 (3,95); min. 280 (2,76), 225 (3,54). - IR.: 3630, 3500-3200 br., 3000, 2940, 2870, 1600. - $^1\text{H-NMR}$.: 6,98 (d, $J=2,5$; H-C(9)); 6,48 (dxd, $J=2,5$ und 9, H-C(11)); 6,33 (d, $J=9$, H-C(12)); 4,48 (t, $J=12$, $\text{H}_a\text{-C}(22)$); 4,11 (br. s, H-C(21), wird bei D_2O -Zugabe scharf); 3,92 (dxd, $J=6$ und 12, $\text{H}_b\text{-C}(22)$); 3,77 (s, OCH_3); 3,48 - 3,71 (m, 2H); 2,84 - 3,22 (m, 3H); 2,99 (d, $J=9,5$, H-C(17)); 2,55 (s, NCH_3); 2,30 - 2,64 (m, 2H); 2,46 (dxdxd, $J=6$, 9,5 und 12, H-C(16)); 1,74 - 1,88 (m, 2H); 0,88 - 1,56 (m, 7H). Entkopplungsexperimente: Einstrahlung bei 4,48 $\longrightarrow$ 3,92 (d, $J \approx 6$), 2,46 (Veränderung); 3,92 $\longrightarrow$ 4,48 (d-artiges m, $J=12$ ¹⁴⁾), 2,46 (Veränderung); 2,46 $\longrightarrow$ 4,48 (d-artiges m, $J=12$ ¹⁴⁾), 3,92 (d, $J=12$), 2,99 (s). - MS.(A): 370 (M^{+} , 100), 355 (36), 340 (8), 337 (8), 214 (11), 200 (17), 188 (11), 125 (15), 109 (12).

¹⁴⁾ Weil die Signale zu nahe beieinander liegen, wurde nur schwach eingestrahlt. Deshalb ergab sich nur eine teilweise Entkopplung.

12. Umsetzung von Kopsidasin (2) mit Methyljodid

Die Lösung von 11 mg 2 in 1 ml CH_3I wurde 165 Min. bei 20° stehengelassen und dann eingedampft. Der Rückstand wurde in NaHCO_3 -Lösung aufgenommen und mit CHCl_3 extrahiert. Semi-präp. HPLC.-Behandlung ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/25$ proz. NH_3 -Lösung 92:8:0,4) lieferte 6 mg 13 in Form eines farblosen Lacks. CR.: rot, schnell in gelb übergehend; KIP.: violett. - UV.: max. 298,5 (3,52), 246 (4,17); min. 277 (3,31), 225 (3,81); Inflex. 304 (3,49). - IR.: 2990, 2950, 2860, 1710 br., 1610, 1595. - $^1\text{H-NMR}$. a) 20° : 7,85/7,43¹¹⁾ (br. d, $J \approx 9$, H-C(12)); 7,23 (d, $J=2,5$, H-C(9)); 7,04 (br. s, H-C(17)); 6,74 (br. d, $J \approx 9$, H-C(11)); 3,80 und 3,71 (2s, total 9H, $\text{CH}_3\text{OOC-C}$, $\text{CH}_3\text{OOC-N}$ und $\text{CH}_3\text{O-Ar}$); 2,74 - 2,98 (m, 3H); 2,36 - 2,62 (m, 2H); 2,40 (s, NCH_3); 1,52 - 2,20 (m, $\approx 8\text{H}$); 1,04 - 1,22 (m, 1H). b) 40° : 7,72 (br. d, H-C(12)); 7,24 (d, $J=2,5$, H-C(9))¹⁵⁾; 7,00 (s, H-C(17)); 6,75 (dxd, $J=2,5$ und 9, H-C(11)); 3,80 und 3,75 (2s, total 9H, $\text{CH}_3\text{OOC-C}$, $\text{CH}_3\text{OOC-N}$ und $\text{CH}_3\text{O-Ar}$); 2,70 - 2,90 (m, 3H); 2,34 - 2,63 (m, 2H); 2,34 (s, NCH_3); 1,50 - 2,22 (m, $\approx 8\text{H}$); 1,06 - 1,22 (m, 1H). - MS.(B): 454 (M^{+} , 24), 426 (15), 110 (69), 58 (100).

¹⁵⁾ Der linke Ast des Signals verschwindet unter dem CHCl_3 -Signal.

13. Hofmann-Abbau von Kopsidasinin (3)

Die Lösung von 15 mg 3 in 2 ml CH_3I wurde 5 Std. bei 20° stehengelassen und dann eingedampft. Das Kopsidasinin-methiodid (14a) wurde mit Hilfe eines Anionentauschers (Amberlite IRA 400, F^- , $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ 1:1) ins Methofluorid 14b übergeführt, auf 3 Kugelrohre verteilt und das Lösungsmittel in der Weise entfernt, dass ein möglichst gleichmässiger Film an der Innenwandung entstand. Dieses Material wurde anschliessend pyrolysiert (Metallbad 200° , $5 \cdot 10^{-5}$ Torr, je ca. 2 Min.). Die leicht gelblichen Destillate wurden in CHCl_3 aufgenommen, wobei nach Eindampfen total 11 mg Rückstand erhalten wurde. Semipräp. HPLC. ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/25$ proz. NH_3 -Lösung 92:8:0,4) lieferte 6 mg 13 (identifiziert aufgrund von analyt. HPLC. und UV., IR., ^1H -NMR. und MS.).

14. Darstellung von 6-Methoxy-N-methoxycarbonyl-4a-methyl-1,2,3,4,4a,9a-hexahydrocarbazol

Zu einer Lösung von 10 mg 6-Methoxy-4a-methyl-1,2,3,4,4a,9a-hexahydrocarbazol¹⁶⁾ in 2 ml Toluol wurde unter Argon ein Ueberschuss an KH zugegeben. Nach 5 Min. Rühren wurden

16) Zur Synthese und Charakterisierung dieser Verbindung siehe [24].

3 Tropfen Chlorameisensäuremethylester zugegeben und das Gemisch 1 Std. gerührt. Zugabe von H_2O und Extraktion mit $CHCl_3$ lieferte 17 mg Rohprodukt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Essigester/Hexan 6:5) und Destillation bei $150^\circ/0,1$ Torr wurden 11,2 mg der gewünschten Verbindung in Form eines farblosen Oels erhalten.

CR.: rot, schnell in orange-gelb übergehend. - UV.: max.

298 (3,58), 249,5 (4,27); min. 272 (3,06), 223 (3,48);

Inflex. 304 (3,52). - IR.: 3000, 2930, 2860, 1690 br.,

1600 br. - 1H -NMR.: 7,64 (br. d, H-C(8)); 6,71 (dxd,

$J=2,5$ und 9, H-C(7)); 6,67 (d, $J=2,5$, H-C(5)); 3,94 - 4,06

(m, H-C(9a)); 3,83 und 3,79 (2s, CH_3OOC-N und CH_3O-Ar);

2,04 - 2,26 (m, 2H); 1,46 - 1,68 (m, 3H); 1,13 (s, $CH_3-C(4a)$);

1,02 - 1,30 (m, 3H). - MS.(A): 275 (M^{+} , 100), 260 (77),

232 (43), 200 (15), 174 (11), 160 (9), 117 (11), 59 (29).

15. O,O'-Dimethylkopsirachin (16)

Die Lösung von 100 mg Kopsirachin (15) in 4 ml Aether und 1 ml CH_3OH wurde mit einem Ueberschuss an frisch zubereitetem Diazomethan versetzt und 17 Std. bei 20° stehen gelassen. Das überschüssige Diazomethan wurde mit Essigsäure vernichtet und die Lösung eingedampft. Der Rückstand wurde in verd. NaHCO_3 -Lösung aufgenommen und mit CHCl_3 extrahiert. Es wurden 97 mg 16 erhalten.

KIP.: violett; FeCl_3 : rotbraun. - UV.: max. 277 (3,66); min. 256 (3,39); Inflex. 282 (3,63), 230 (4,31). -

IR.: 3580, 3000, 2950, 2870, 1620 br., 1510. -

$^1\text{H-NMR}$.: 6,90 - 7,10 (m, H-C(2'), H-C(5') und H-C(6')); 4,57 (d, $J=9$, H-C(2)); 3,90 - 4,08 (m, H-C(3)); 3,92 und 3,90 (2s, 2 OCH_3); 3,40 und 3,28 (2d, $J=11$, H-C(1'') und H-C(1''')); 3,24 (dxd, $J=6$ und 16, $\text{H}_{\text{eq}}\text{-C(4)}$); 2,56 - 2,76 (m, 3H); 2,18 und 2,07 (2s, 2 NCH_3); 1,84 - 2,30 (m, ≈ 15 H); 1,44 - 1,68 (m, 4H); 1,10 - 1,22 (m, ≈ 2 H); 0,92 (d, $J=6,5$), 0,86 (d, $J=6$), 0,75 (d, $J=7$) und 0,72 (d, $J=5$): 3H-C(10''), 3H-C(11''), 3H-C(10''') und 3H-C(11'''). - MS.(B): 648 (M^+ , 23, $\text{C}_{39}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_6$), 633 (25), 496 (10), 495 (13), 180 (29), 166 (18), 165 (30), 150 (100), 122 (47), 108 (23), 44 (57).

16. Acetylierung von 16

Die Lösung von 68 mg 16 in 2 ml Acetanhydrid wurde mit 30 mg Natriumacetat versetzt und 21 Std. bei 20° gerührt. Nach Eindampfen des Gemisches am HV. wurde der Rückstand in verd. NaHCO_3 -Lösung aufgenommen und mit CHCl_3 extrahiert. Das Rohprodukt schien zumindest teilweise 0,0'-Dimethyl-0'',0''',0''''-triacetylkopsirachin (17) zu enthalten:

IR.: 1755, 1740, 1620, 1600, 1510 br. . - MS.(B): 774 (M^{+} , 28), 732 (72), 717 (74), 690 (55), 688 (44), 675 (97), 660 (29), 646 (82), 580 (42), 579 (50), 538 (61), 537 (67), 521 (43), 479 (94), 326 (39), 314 (40), 180 (40), 166 (52), 165 (45), 151 (74), 150 (100), 122 (48), 108 (24).

Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/25$ proz. NH_3 -Lösung 90:10:0,5) lieferte 40,6 mg 0,0'-Dimethyl-0''-acetylkopsirachin (18).

KIP.: violett.- UV.: max. 278; min. 257; Inflex. 282, 228. - IR.: 3000, 2960, 2880, 1740, 1620 br., 1515 br. -

$^1\text{H-NMR.}$: 6,85 - 7,00 (m, H-C(2'), H-C(5') und H-C(6')); 5,24 (dxt, J=6 und 9, H-C(3)); 4,77 (d, J=9, H-C(2)); 3,90 und 3,86 (2s, 2 OCH_3); 3,36 und 3,24 (2d, J=11, H-C(1'') und H-C(1''')); 3,22 (dxd, J=6 und 16, H_{eq} -C(4)); 2,69 (dxd, J=9 und 16, H_{ax} -C(4)); 2,56 - 2,76 (m, 2H); 2,17 und 2,06 (2s, 2 NCH_3); 1,87 (s, CH_3CO); 1,80 - 2,28 (m, ≈ 14 H);

1,42 - 1,56 (m, 4H); 1,06 - 1,22 (m, $\approx$ 2H); 0,94 (d, J=6,5), 0,88 (d, J=6), 0,77 (d, J=7) und 0,74 (d, J=6): 3H-C(10"), 3H-C(11"), 3H-C(10'') und 3H-C(11''). Entkopplungsexperimente: Einstrahlung bei 5,24 $\rightarrow$ 4,77 (s), 3,22 (d, J=16), 2,69 (d, J=16); 4,77 $\rightarrow$ 5,24 (dxd, J=6 und 9); 3,22 $\rightarrow$ 5,24 (t, J=9), 2,69 (Veränderung); 2,69 $\rightarrow$ 5,24 (Veränderung), 3,22 (Veränderung); 2,14 $\rightarrow$ 0,94 (s), 0,88 (s), 0,77 (s) und 0,74 (s). MS.(B): 690 (M^{+} , 45, $C_{41}H_{58}N_2O_7^{17}$), 675 (61, $C_{40}H_{55}N_2O_7$), 538 (26, $C_{31}H_{40}NO_7$), 537 (25, $C_{31}H_{39}NO_7$), 479 (67, $C_{30}H_{43}N_2O_3$), 326 (27, $C_{20}H_{24}NO_3$), 314 (17, $C_{19}H_{24}NO_3$), 180 (32, $C_{10}H_{12}O_3$), 166 (44, $C_{11}H_{20}N$), 165 (38, ca. 60% $C_{11}H_{19}N$ und ca. 40% $C_9H_9O_3$), 152 (22), 151 (50, $C_9H_{11}O_2$), 150 (100, $C_{10}H_{16}N$), 122 (44, ca. 60% $C_8H_{12}N$ und ca. 40% C_9H_{14}), 108 (22); m^+ : 180 $\rightarrow$ 151, 180 $\rightarrow$ 165.

Durch Behandlung von 16 mit Acetanhydrid- d_6 /Natriumacetat- d_3 wurde entsprechend 0,0'-Dimethyl-0"-trideuterioacetylkopsirachin (18- d_3) erhalten.

MS.(B): 693 (M^{+} , 62), 678 (87), 541 (37), 540 (39), 479 (96), 326 (36), 314 (24), 181 (32), 166 (61), 165 (41), 152 (32), 151 (59), 150 (100), 122 (41), 108 (21).

¹⁷⁾ Gemessen von Herrn Dr. W. Vetter, Hoffmann-LaRoche AG, Basel auf einem AEI MS 50, wofür ihm an dieser Stelle herzlich gedankt sei.

17. Oxydativer Abbau zu 3,4-Dimethoxybenzoesäure (19 = Veratrumsäure)

Zu der Lösung von 10 mg 16 in 1 ml Aceton und 0,2 ml Eisessig wurden 15 mg KMnO_4 gegeben und das Gemisch wurde 30 Min. bei 50° gerührt. Dann wurde H_2O zugegeben und mit verd. Schwefelsäure auf pH 2-3 gestellt. Extraktion mit Aether und anschliessende Chromatographie (Essigester/ CH_3OH 9:2) des Rohprodukts lieferte 1,6 mg 19.

MS.(A): 182 (M^+ , 100), 167 (34), 165 (12), 139 (13), 121 (18), 111 (29), 77 (31).

Die Identifizierung erfolgte anhand des durch Umsetzung von 19 mit Diazomethan erhaltenen Methylesters 20 mittels GC. (Carlo-Erba-Gerät mit Säule SE 52) durch Vergleich mit authentischem 20.

C. Literaturverzeichnis

- [1] W.D. Crow & M. Michael, Austr. J. Chem. 8, 129 (1955);
N.G. Bisset, W.D. Crow & Y.M. Greet, Austr. J. Chem.
11, 388 (1958); W.D. Crow & M. Michael, Austr. J. Chem.
15, 130 (1962).
- [2] D.W. Thomas, K. Biemann, A.K. Kiang & R.D. Amarasingham,
J. Am. Chem. Soc. 89, 3235 (1967).
- [3] A. Guggisberg, M. Hesse, W. von Philipsborn, K. Nagara-
jan & H. Schmid, Helv. Chim. Acta 49, 2321 (1966).
- [4] A.R. Battersby & H. Gregory, J. Chem. Soc. 1963, 22;
A.R. Battersby, J.C. Byrne, H. Gregory & S.P. Popli,
J. Chem. Soc. 1967, 813.
- [5] A. Guggisberg, A.A. Gorman, B.W. Bycroft & H. Schmid,
Helv. Chim. Acta 52, 76 (1969).
- [6] C. Wei-shin, L. Sao-han, A. Kirfel, G. Will & E. Breit-
maier, Liebigs Ann. Chem. 1981, 1886.
- [7] D. Ganzinger & M. Hesse, Lloydia 39, 326 (1976).
- [8] K. Homberger & M. Hesse, Helv. Chim. Acta, zur Publi-
kation eingereicht; K. Homberger, R. Prewo, J.H. Bieri
& M. Hesse, Acta Cryst., in Vorbereitung.
- [9] C. Djerassi, H. Budzikiewicz, R.J. Owellen, J.M. Wilson,
W.G. Kump, D.J. Le Count, A.R. Battersby & H. Schmid,

- Helv. Chim. Acta 46, 742 (1963); M. Hesse in "Progress in Mass Spectrometry", Vol.1, "Indolalkaloide", Verlag Chemie, Weinheim 1974, S. 37ff.
- [10] K.W. Bentley & A.W. Murray, J. Chem. Soc. 1963, 2497; M. Koch, M. Plat, B.C. Das & J. Le Men, Tetrahedron Lett. 1966, 2353.
- [11] C. Kump, J.J. Dugan & H. Schmid, Helv. Chim. Acta 49, 1237 (1966).
- [12] M. Hasegawa & T. Shirato, J. Am. Chem. Soc. 74, 6114 (1952).
- [13] J.G. Sweeny & G.A. Iacobucci, J. Org. Chem. 44, 2298 (1979).
- [14] D.T. Coxon, A. Holmes & W.D. Ollis, Tetrahedron Lett. 1970, 5241.
- [15] J.W. Clark-Lewis, L.M. Jackman & T.M. Spotswood, Austr. J. Chem. 17, 632 (1964).
- [16] E. Wenkert & H.E. Gottlieb, Phytochemistry 16, 1811 (1973).
- [17] D. Gross, W. Berg & H.R. Schütte, Phytochemistry 12, 201 (1973).
- [18] H. Budzikiewicz, C. Djerassi & D.H. Williams, "Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectro-

- metry", Vol.1, Alkaloids, Holden-Day Inc., San Francisco 1964, S. 225ff.; M. Hesse & H.O. Bernhard in "Progress in Mass Spectrometry", Vol.3, Alkaloide, Verlag Chemie, Weinheim 1975, S. 18ff.
- [19] J.W. Clark-Lewis, Austr. J. Chem. 21, 3025 (1968); S.E. Drewes, J. Chem. Soc. (C) 1968, 1140.
- [20] D. Gross, W. Berg & H. Schütte, Biochem. Physiol. Pflanzen 163, 576 (1972); H. Auda, H.R. Juneja, E.J. Eisenbraun, G.R. Waller, W.R. Kays & H.H. Appel, J. Am. Chem. Soc. 89, 2476 (1967).
- [21] H.-G. Floss, U. Mothes & A. Rettig, Z. Naturforschung 19 b, 1106 (1964); T.R. Govindachari, S.S. Sathe & N. Viswanathan, Indian. J. Chem. 4, 201 (1966).
- [22] E. Haslam, Vortrag vom 30. 6. 1982 an der Universität Zürich.
- [23] J.B. Harborne, T.J. Mabry & H. Mabry, "The Flavonoids", Chapman and Hall, London 1975, S. 527ff.
- [24] H.J. Rosenkranz, B. Winkler-Lardelli, H.-J. Hansen & H. Schmid, Helv. Chim. Acta 57, 887 (1974).

Dank

Allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben,
möchte ich herzlich danken, besonders

- Herrn Emanuel Schöpp für die mit viel Geduld und Sorgfalt durchgeführten HPLC.-Trennungen,
- Herrn A. Guggisberg für die vielen wertvollen Anregungen und Diskussionen,
- Frau Annalaura Lorenzi und Herrn N. Bild für Massenspektren,
- den Mitarbeitern unserer NMR.-Abteilung, speziell den Herren H. Egli und A. Hafner, für NMR.-Spektren,
- Herrn H. Frohofer und seinen Mitarbeiterinnen für IR.-Spektren,
- dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die finanzielle Unterstützung.

Lebenslauf

Am 3. Juli 1954 wurde ich, Katharina Homberger, als Bürgerin von Egg und Birmensdorf/ZH in Schaffhausen geboren. Dort besuchte ich Primar-, Real- und Kantonsschule, die ich 1973 mit der Maturitätsprüfung (Typus B) abschloss.

Im Herbst 1973 immatrikulierte ich mich an der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich und erlangte im November 1977 das Diplom als Chemikerin. Im September 1978 begann ich die Arbeit an der vorliegenden Dissertation an der Universität Zürich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. M. Hesse.

Während meiner Studienzeit besuchte ich Vorlesungen, Uebungen und Praktika bei den Herren Professoren und Dozenten:

D. Arigoni, A. Bauder, J.D. Dunitz, A. Eschenmoser, C. Ganter, G. Geier, H.H. Günthard, A. Huber, O. Jeger, W. Keller, F. Kneubühl, P.L. Luisi, W. Marty, K. Meier, W.M. Meier, R. Meyer, J.F. Oth, P. Pino, H. Primas, W. Schneider, W. Simon, U. Wild (ETH Zürich), K. Bernauer, R. Buchecker, M. Hesse, W. v. Philipsborn, H. Streuli, W.-D. Woggon (Universität Zürich).

